



Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia

**DESENVOLVIMENTO NÃO CLÍNICO DE FÁRMACOS PARA UTILIZAÇÃO
PEDIÁTRICA: RELEVÂNCIA DE ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS EM ANIMAIS
JOVENS COMO MODELOS DE DESENVOLVIMENTO HUMANO**

Mestrado em Regulação e Avaliação do
Medicamento e Produtos de Saúde

Dinah Marçal Verdugo Duarte

2007



Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia

DESENVOLVIMENTO NÃO CLÍNICO DE FÁRMACOS PARA UTILIZAÇÃO PEDIÁTRICA: RELEVÂNCIA DE ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS EM ANIMAIS JOVENS COMO MODELOS DE DESENVOLVIMENTO HUMANO

Dissertação apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade
de Lisboa para a obtenção do Grau de Mestre
em Regulação e Avaliação do Medicamento e Produtos de Saúde

Orientadores:

Prof^a. Doutora Maria Beatriz da Silva Lima

Prof. Doutor José Guimarães Morais

Ao António

Aos meus filhos, Pedro, Maria e Joana

Aos meus pais

AGRADECIMENTOS

As minhas palavras de agradecimento vão em primeiro lugar para a minha orientadora, a Prof^a. Doutora Maria Beatriz Silva Lima, por ter acreditado nas minhas capacidades e pelo apoio dispensado no decorrer deste trabalho. Obrigado pela forma como auxiliou e estimulou a execução e revisão da presente dissertação. Tenho ainda que lhe agradecer as suas manifestações de grande amizade e carinho, bem como todos os seus conselhos, críticas e ensinamentos.

Ao Prof. Doutor José Morais, pelo apoio e disponibilidade imprescindíveis à finalização desta dissertação.

RESUMO

Muitos medicamentos são ainda actualmente utilizados em crianças sem terem sido suficientemente estudados nesta população. A utilização incorrecta dos medicamentos em pediatria, pode provocar riscos significativos, incluindo falta de eficácia e/ou efeitos adversos inesperados.

O presente trabalho apresenta uma panorâmica das actuais iniciativas regulamentares relativas ao desenvolvimento de medicamentos em pediatria, bem como as bases do conhecimento actual relativo à farmacologia pediátrica, especialmente os parâmetros farmacocinéticos que poderão influenciar a biodisponibilidade pediátrica. Apresenta ainda os aspectos mais relevantes relativos aos estudos de avaliação não clínica da segurança, com vista à utilização dos ensaios não clínicos em animais jovens, como modelo para avaliação do risco em pediatria.

O principal objectivo deste trabalho foi a revisão crítica da literatura científica existente sobre o uso e utilidade de animais jovens no processo de avaliação da segurança de medicamentos pediátricos.

Os sistemas orgânicos com um significativo desenvolvimento pós-natal têm um maior risco de apresentar toxicidade farmacológica. Assim, a exposição durante os “intervalos críticos” e sensíveis do desenvolvimento, deverá merecer uma atenção especial e ser integrada na avaliação do risco em medicamentos para crianças.

Como os animais jovens apresentam normalmente características de desenvolvimento idênticas às da população pediátrica, poderão ser considerados modelos adequados para a avaliação do efeito farmacológico nesta população.

Foi desenvolvido um estudo descritivo, com carácter retrospectivo, com a finalidade de caracterizar os medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado de autorização de introdução no mercado, relativamente à sua informação em pediatria.

A metodologia utilizada recorre à sistematização e avaliação da informação regulamentar (Resumo das características do medicamento e Relatório público europeu de avaliação) relativa aos estudos de segurança em animais jovens, como forma de prever efeitos em Pediatria.

No total de 226 medicamentos aprovados, verificou-se que 72 (31,9%) possuem “Informação pediátrica”: 40 (17,7%) são especificamente indicados em pediatria e 32

(14,2%) poderão ser potencialmente utilizados em pediatria. A maioria destes medicamentos (57,6%) encontram-se indicados em idades superiores a 2 anos, incluindo os escalões etários das crianças e adolescentes. A área terapêutica com maior número de medicamentos com informação pediátrica (32/72, 44,4%) é a referente aos Anti-infecciosos.

Foram identificados 22 medicamentos (9,7% do total) com ensaios não clínicos em animais jovens, incluídos no seu desenvolvimento pré-clínico: 11 (50%) com indicação terapêutica em pediatria, 4 (18,2%) com posologia pediátrica e potencial utilização em pediatria e 7 (31,8%) contra-indicados na população pediátrica. A maioria destes medicamentos são anti-retrovirais, aprovados em idades superiores a 2 anos. A maior parte destes ensaios avaliam a toxicidade ou toxicocinética, sendo o rato a espécie mais prevalente.

Os resultados mostram que a informação pediátrica nos medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado é insuficiente em relação às necessidades em pediatria. Os resultados dos ensaios não clínicos em animais jovens parecem revelar-se úteis, especialmente na previsão de efeitos adversos e/ou tóxicos, na população pediátrica. O impacto destes ensaios na decisão da indicação terapêutica em pediatria não pode ser estabelecido através da análise dos resultados apresentados, mas existem algumas situações que comprovam a sua utilidade. A necessidade de iniciar estes ensaios em medicamentos pediátricos, deverá assim ser avaliada caso a caso.

Desta forma, concluímos que os ensaios não clínicos em animais jovens devem ser considerados quando os resultados de segurança clínica e os resultados de ensaios não clínicos se revelarem insuficientes para a avaliação da segurança, numa determinada sub-população pediátrica.

Palavras-chave: Medicamentos para uso pediátrico, Crianças, União Europeia, Avaliação não clínica da segurança, Ensaios pré-clínicos em animais jovens.

ABSTRACT

Many medicinal products are currently used in children without proper studies on this population. The incorrect use of medicines in children can be the cause of significant risks, including a lack of efficacy and/or unexpected adverse effects.

This essay presents an overview of the on-going regulating initiatives in relation to the development of medicinal products in paediatrics, as well as the grounds of the current knowledge regarding paediatric pharmacology, especially the pharmacokinetic parameters that may influence the paediatric bioavailability. It also presents the main aspects regarding the non clinical safety testing and the utilization of juvenile animal testing as a model for the evaluation of the risk for children.

This work's main objective was the critical revision of the existing scientific literature regarding the use and utility of juvenile animals in the process of evaluating the safety of paediatric medicinal products.

The organic systems possessing a considerable post-natal development have a major risk of pharmacologic toxicity. Therefore, the exposure during the sensitive and "critical windows" of development, should have special attention and be included in the risk evaluation of paediatric medicinal products.

Since juvenile animals normally present developmental characteristics identical to the paediatric population, they could therefore be considered as adequate models in the evaluation of the pharmacological effect in this population.

A descriptive, retrospective study for the characterization of medicinal products approved by the centralised procedure of marketing authorization, regarding the information in the paediatric population was performed.

The methodological approach used the systematic evaluation of the official information (Summary of product characteristics and European public assessment report) regarding the safety testing in juvenile animals, as a way to predict the effects in paediatrics.

In a total of 226 approved medicinal products, 72 (31,9%) had "Paediatric information": 40 (17,7%) were specifically indicated for children and 32 (14,2%) could potentially be used in children. The majority of this medicinal products (57,6%) were indicated for ages older than 2 years, including children and adolescents. The therapeutic area with

more medicinal products with paediatric information (32/72, 44,4%) is the one concerning anti-infective agents.

22 medicinal products (9,7% of total) were identified with juvenile animals testing included in their preclinical development : 11 (50%) with paediatric indication, 4 (18,2%) with paediatric posology and potential use in children and 7 (31,8%) contra-indicated for paediatric population. The majority of these medicines are anti-retroviral, approved in ages older than 2 years. Most of these tests evaluate the toxicity and toxicokinetics, with the rat being the prevalent species.

The results reveal that the paediatric information in medicinal products approved by the centralised procedure is insufficient, regarding paediatric needs. The results regarding juvenile animal safety testing are apparently useful, especially in predicting adverse and/or toxic events in the paediatric population. The impact of these testing in the decision of paediatric indications could not be established through the present results, but there are some situations that prove their utility. The need to perform these tests in paediatric medicinal products should be assessed in a case by case basis.

It can be therefore concluded that the juvenile animal safety testing should be considered when the clinical and preclinical safety results prove to be insufficient in the safety evaluation, for a paediatric sub-population.

Keywords: Medicines for paediatric use, Children, European Union, Non clinical safety evaluation, Preclinical juvenile animal testing.

REUNIÕES CIENTÍFICAS E PUBLICAÇÕES

Enumeram-se de seguida as Reuniões Científicas nas quais os resultados incluídos na presente dissertação foram apresentados, no formato de comunicação em poster:

Duarte, D. *Paediatric information in medicines: Improving paediatric access to medicinal products?* 17th Congress of the European Society for Ambulatory Pediatrics, Coimbra, Setembro 2006

Duarte D., Silva Lima B. *Information in medicines for paediatric use registered in European Union can still be improved.* 35th ESCP - European Symposium on Clinical Pharmacy - The Role of Communication in Patient Safety and Pharmacotherapy Effectiveness, Vienna, Austria, Outubro 2006

A presente dissertação foi alvo de publicação parcial num artigo em revista nacional com arbitragem científica:

Duarte, D., *Medicamentos para Crianças – A realidade actual na União Europeia*, Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias de Saúde, Ano 3, nº1, p.9-18, Junho/2006

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1 OBJECTIVOS	14
1.2 METODOLOGIA.....	14
1.3 ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO	15
2. ENQUADRAMENTO DA INVESTIGAÇÃO EM PEDIATRIA	16
2.1 MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS – SITUAÇÃO ACTUAL NOS ESTADOS UNIDOS E NA EUROPA. 17	
2.2 UTILIZAÇÃO “OFF-LABEL”	24
2.3 ADAPTAÇÃO DE DOSES / EXTRAPOLAÇÃO.....	26
2.4 MONITORIZAÇÃO DE REACÇÕES ADVERSAS EM PEDIATRIA	29
3. MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS: INICIATIVAS REGULAMENTARES	31
3.1 INICIATIVAS REGULAMENTARES NOS ESTADOS UNIDOS.....	31
3.2 INICIATIVAS REGULAMENTARES NA UNIÃO EUROPEIA	48
4. FARMACOLOGIA PEDIÁTRICA.....	77
4.1 O DESAFIO DA PEDIATRIA	77
4.2 CRESCIMENTO, MATURAÇÃO E DESENVOLVIMENTO INFANTIL.....	78
4.3 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS E FARMACODINÂMICOS EM PEDIATRIA.....	86
5. DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM PEDIATRIA.....	104
5.1 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E DA SEGURANÇA	104
5.2 ENSAIOS FARMACOCINÉTICOS EM PEDIATRIA	105
5.3 AVALIAÇÃO NÃO CLÍNICA DE SEGURANÇA.....	108
5.4 AVALIAÇÃO DO RISCO EM PEDIATRIA.....	115
6. ENSAIOS NÃO CLÍNICOS EM ANIMAIS JOVENS	119
6.1 ENQUADRAMENTO REGULAMENTAR NOS EUA E EU DOS ENSAIOS NÃO CLÍNICOS EM ANIMAIS JOVENS	119
6.2 COMPARAÇÃO INTER-ESPÉCIES DO DESENVOLVIMENTO ANATÓMICO E FUNCIONAL EM DIFERENTES SISTEMAS DE ÓRGÃOS.....	133

7. ESTUDOS DE SEGURANÇA EM ANIMAIS JOVENS NOS MEDICAMENTOS APROVADOS PELO PROCEDIMENTO CENTRALIZADO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO	143
7.1 INTRODUÇÃO E OBJECTIVOS	143
7.2 METODOLOGIA	143
7.3 RESULTADOS	147
7.4 DISCUSSÃO	165
7.5 CONCLUSÃO	173
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	175
ANEXOS.....	186

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1 : Variação da percentagem da população europeia em função da idade	19
Figura 2.2: Percentagem da população europeia entre 0-14 anos	20
Figura 2.3: Percentagem da população europeia entre 0-14 anos	20
Figura 3.1: Novos medicamentos indicados em pediatria à data de introdução no mercado. (Fonte: FDA, retirado de Steinbrook, 2002).....	33
Figura 4.1: Risco de morte durante o primeiro mês de vida (Fonte: Department Health Statistics (DHS) – incluídos 10048 óbitos – 1995-2003, retirado de Lawn J. <i>et al.</i> 2005)	80
Figura 4.2: Tabelas de Tanner-Whitehouse: curvas padrão de desenvolvimento de peso e altura, segundo o sexo.....	82
Figura 4.3: Curvas de crescimento dos sistemas de órgãos humanos, em função da idade (adaptado de Hernández 2000).....	83
Figura 4.4: Variação do peso de órgãos em função da idade (retirado de Haddad <i>et al.</i> 2001)	84
Figura 4.5: Alterações na produção de gastrina, pepsina e ácido clorídrico, em função da idade (Fonte: van der Anken).....	87
Figura 4.6: Alterações no tamanho intestinal, em função da idade (Fonte: van der Anken)	89
Figura 4.7: Alterações na composição corporal, em função do crescimento e idade (Adaptado de Puig 1996).....	92
Figura 4.8: Alterações na composição dos compartimentos aquosos e gordura corporal, em função da idade (Adaptado de Friis-Hansen 1983).....	92
Figura 4.9: Tempos de semi-vida em crianças e adultos, com base na análise do perfil farmacocinético de 40 substratos (retirado de Ginsberg <i>et al.</i> 2004)	100
Figura 5.1: A avaliação da segurança / risco em medicamentos para crianças (Adaptado de Zwart <i>et al.</i> 2004).....	116
Figura 6.1: Idade aproximada de diferentes espécies, em fases de desenvolvimento equivalentes (Fonte: US Environmental Protection Agency, retirado de USEPA, 2002)	125
Figura 6.2: Idade mínima para utilização de diferentes vias de administração em animais jovens (retirado de Baldrick 2004)	126
Figura 6.3: Etapas de desenvolvimento pulmonar no rato e no Homem (retirado de Dietert <i>et al.</i> 2000)	138
Figura 6.4: Etapas de desenvolvimento imunológico no rato e no Homem (retirado de Dietert <i>et al.</i> 2000)	139
Figura 7.1: Distribuição dos medicamentos em função do tipo de informação em Pediatria.	149
Figura 7.2: Distribuição dos medicamentos totais (Total) e com informação em pediatria (Inf Ped) por código ATC representativo da área terapêutica	150
Figura 7.3: Evolução anual dos medicamentos aprovados (n=226), em função da indicação terapêutica pediátrica (n=40) ou potencial utilização em pediatria (n=32).....	151
Figura 7.4: Distribuição dos medicamentos com informação em pediatria (n=72) pelos escalões etários pediátricos.....	152
Figura 7.5: Evolução anual dos medicamentos com ensaios em animais jovens	153
Figura 7.6: Prevalência dos ensaios em animais jovens (n=22) nos medicamentos com informação em pediatria (Inf Ped) e contra-indicados em pediatria (C Ind Ped).....	155
Figura 7.7: Distribuição dos medicamentos com ensaios em animais jovens (n=22) por código ATC representativo da área terapêutica	156
Figura 7.8: Prevalência das diferentes espécies utilizadas nos ensaios em animais jovens	158

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 2.1: Cronologia de acontecimentos relacionados com Investigação em Pediatria na Europa (EMA, 2006a).....	23
Tabela 2.2: Equações e métodos para cálculo de Doses Pediátricas (DP), em função da Dose Adulta (DA).....	28
Tabela 2.3: Cálculo da dose pediátrica em função da superfície corporal, expressa em % da Dose Adulta (DA).....	28
Tabela 3.1: Cronologia da regulamentação relacionada com a avaliação de medicamentos em crianças nos EUA (adaptado de Steinbrook, 2002).....	32
Tabela 3.2: Resumo dos valores relativos a alguns exemplos de listagens de medicamentos com interesse em pediatria, publicadas pela FDA.....	46
Tabela 3.3: Cronologia de acontecimentos relacionados com Medicamentos Pediátricos na Europa – Historial das Iniciativas Regulamentares.....	51
Tabela 3.4: Procedimento do Inventário das necessidades pediátricas em França (Fonte: AFSSAPS)....	53
Tabela 3.5: Pontos-chave do documento de consulta “Better Medicines for Children: Proposed Regulatory Actions in Paediatric Medicinal Products” – para medicamentos de uso pediátrico cobertos por patente ou certificado complementar de protecção (CE 2002a)	60
Tabela 3.6: Pontos-chave do documento de consulta “Better Medicines for Children: Proposed Regulatory Actions in Paediatric Medicinal Products” – para medicamentos de uso pediátrico sem patente ou certificado complementar de protecção (CE 2002a)	60
Tabela 3.7: Elementos-chave do Regulamento (CE) nº 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a Medicamentos para Uso Pediátrico – REMUP (CE 2006d).....	65
Tabela 4.1: Terminologia e limites etários utilizados em pediatria (Fonte: ICH E11 2001)	79
Tabela 4.2: Características relativas ao desenvolvimento das sub-populações pediátricas	85
Tabela 4.3: Variáveis fisiológicas que influenciam a ligação às proteínas plasmáticas na infância, em relação aos valores no adulto (Adaptado de Radde 1985)	94
Tabela 4.4: Resumo da ontogenia das enzimas de fase I e fase II (adaptado de Ginsberg 2004 e Zwart <i>et al.</i> 2004)	98
Tabela 4.5: Sinopse das alterações no comportamento farmacológico e farmacocinético, dependentes do desenvolvimento fisiológico em pediatria (adaptado de Ginsberg <i>et al.</i> 2004 e Rakhmanina & van der Anker 2006).....	102
Tabela 5.1: Sinopse das especificidades das sub-populações pediátricas e suas implicações nos resultados farmacocinéticos (Fonte: CDER 1998, ICH E11 2001 e EMA 2006c).....	107
Tabela 5.2: Efeito preditivo dos dados toxicológicos animais (Matriz de confusão – correlação da dados clínicos e não clínicos)	109
Tabela 5.3: Estudos não clínicos necessários para iniciar ensaios clínicos (ICH M3 2000)	113
Tabela 5.4: Características dos ensaios não clínicos em função da fase de desenvolvimento do medicamento.....	114
Tabela 6.1: Diferenças funcionais entre adultos e crianças, no desenvolvimento dos sistemas fisiológicos mais importantes (EMA 2005, CDER 2006)	121
Tabela 6.2: Exemplos de ensaios e animais jovens que previram a toxicidade relacionada com a idade pediátrica (CDER 2006).....	122
Tabela 6.3: Exemplos de ensaios e animais jovens que demonstraram a toxicidade pós-natal relacionada com o desenvolvimento, induzida por medicamentos (CDER 2006).....	122
Tabela 6.4: Fase de desenvolvimento em função da idade em várias espécies (Adaptado de Gad 2001)	124

Tabela 6.5: Fases do ciclo de vida reprodutivo, consideradas na avaliação da toxicidade reprodutiva (ICH S5 1994).....	130
Tabela 6.6: Comparação inter-espécies do desenvolvimento anatómico e funcional no Sistema Nervoso (adaptado de CDER 2006).....	135
Tabela 6.7: Idade pubertária em diferentes espécies (Fonte: Beckman & Feuston 2003, Marty <i>et al.</i> 2003)	135
Tabela 6.8: Fases de desenvolvimento sexual em fêmeas animais (adaptado de Beckman & Feuston 2003).....	136
Tabela 6.9: Comparação inter-espécies do desenvolvimento anatómico e funcional nos sistemas reprodutor masculino e feminino (Fonte: Beckman & Feuston 2003, Marty <i>et al.</i> 2003).....	136
Tabela 6.10: Comparação inter-espécies do desenvolvimento anatómico e funcional no sistema ósseo (adaptado de CDER 2006).....	137
Tabela 6.11: Comparação inter-espécies do desenvolvimento anatómico e funcional no sistema pulmonar (Fonte: Zoetis & Hurtt 2003b).....	138
Tabela 6.12: Comparação inter-espécies do desenvolvimento funcional no sistema imunitário (adaptado de CDER 2006).....	140
Tabela 6.13: Comparação inter-espécies do desenvolvimento anatómico e funcional no sistema renal (Fonte: Zoetis & Hurtt 2003a).....	141
Tabela 6.14: Comparação inter-espécies do desenvolvimento anatómico e funcional no sistema cardiovascular (Hew & Keller 2003).....	141
Tabela 6.15: Comparação inter-espécies do desenvolvimento funcional relativo à metabolização hepática (adaptado de CDER 2006).....	142
Tabela 7.1: Medicamentos aprovados por procedimento centralizado em função da sua informação em pediatria, por ano de aprovação (1995-2005)	148
Tabela 7.2: Classificação ATC dos medicamentos aprovados (n = 226) e com informação em pediatria (n = 72).....	150
Tabela 7.3: Medicamentos aprovados por procedimento centralizado com ensaios não clínicos em animais jovens, por ano de aprovação (1995-2005)	153
Tabela 7.4: Medicamentos com ensaios não clínicos em animais jovens, em função da indicação em pediatria, por ano de aprovação (1995-2005)	155
Tabela 7.5: Informação pediátrica nos medicamentos com EAJ, em função da área terapêutica	157
Tabela 7.6: Medicamentos com ensaios não clínicos em animais jovens e com indicação ou posologia pediátrica (Fonte: EPAR)	160
Tabela 7.7: Medicamentos com ensaios não clínicos em animais jovens e sem indicação ou posologia pediátrica (Fonte: EPAR)	163

LISTA DE ABREVIATURAS

AIM – Autorização de Introdução no Mercado
BPCA – Best Pharmaceuticals for Children Act
CCP – Certificado Complementar de Protecção
CE – Comissão Europeia
CHMP – Comité de Medicamentos de Uso Humano
EAJ – Ensaio em animais jovens
EMA – Agência Europeia do Medicamento
EPAR – Relatório Público Europeu de Avaliação
EUA – Estados Unidos da América
EWP – Efficacy Working Party
FDA - Food and Drug Administration
FDAMA – FDA Modernization Act
FI – Folheto Informativo
ICH – International Conference on Harmonisation
PE – parlamento Europeu
PEG – Paediatric Expert Group
PIP – Plano de Investigação Pediátrica
PD - Farmacodinamia
PK - Farmacocinética
PREA - Pediatric Research Equity Act
PUMA - Paediatric Use Marketing Authorisation
RCM – Resumo das Características do Medicamento
REMUP – Regulamento Europeu de Medicamentos para Uso Pediátrico
RN – Recém-nascido
UE – União Europeia

1. INTRODUÇÃO

Encontram-se actualmente em curso um conjunto de iniciativas e projectos, nos Estados Unidos e na Europa, para incentivar o desenvolvimento de formas pediátricas de novos medicamentos. Estas acções prendem-se com a necessidade de melhorar a qualidade da terapêutica na população pediátrica¹ e facultar um acesso mais rápido a inovações farmacológicas que são em regra desenvolvidas apenas para adultos. Nos Estados Unidos foi criada legislação que exige e incentiva o desenvolvimento de indicações pediátricas para novos medicamentos, enquanto na Europa esta legislação foi recentemente aprovada – 12 de Dezembro de 2006 – tendo sido publicada no Jornal Oficial da CE em 27 de Dezembro de 2006, com entrada em vigor no dia 26 de Janeiro de 2007.

Estas iniciativas decorreram da constatação de que muitos dos medicamentos e formulações utilizadas em pediatria nunca foram desenvolvidas nem testadas de forma adequada em crianças, nas diferentes faixas etárias, conduzindo à utilização frequente de formulações para adultos com posologias empíricas.

O uso “off-label”, ou seja, o tratamento dos doentes pediátricos com formulações não adequadas e com regimes terapêuticos que não foram comprovados adequadamente nesta faixa etária, pode ter consequências sub-terapêuticas – falência da terapia e continuação da doença – ou eventualmente manifestar-se por toxicidade, com eventuais efeitos no crescimento e desenvolvimento da criança.

Porque a criança não é um adulto em miniatura, o desenvolvimento de medicamentos indicados em pediatria tem exigências especiais relativamente à garantia da segurança na sua vertente não clínica. Os resultados encontrados para adultos podem não ser adequadamente extrapolados para a população infantil devido às diferenças nomeadamente ao nível do perfil farmacocinético (diferentes cinéticas), sendo de extrema utilidade o uso de modelos animais.

¹ *População em idade pediátrica*: a população desde o nascimento até aos 18 anos, de acordo com a norma orientadora CHMP/ICH/2711/99 – ICH Topic E 11 - Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (ICH E11 2001)

A abordagem desta problemática foi efectuada pela análise crítica das normas orientadoras publicadas e/ou tendências de abordagem, desde a análise dos dados pré-clínicos, até à informação veiculada pelos documentos regulamentares, nomeadamente Relatórios Públicos de Avaliação Periódica (EPAR's) e Resumos das Características dos Medicamentos (RCM's).

Pretende-se assim com esta dissertação endereçar a problemática associada aos medicamentos pediátricos, tanto numa perspectiva científica quanto regulamentar.

1.1 OBJECTIVOS

O principal objectivo do presente trabalho foi a revisão crítica retrospectiva da literatura científica existente sobre o uso e utilidade de animais jovens no processo de avaliação da segurança de medicamentos pediátricos.

O trabalho foi sistematizado tendo como objectivos acessórios o conhecimento da situação regulamentar actual relativa à avaliação de medicamentos para a população pediátrica (nos Estados Unidos e União Europeia); a análise dos factores determinantes para a farmacologia pediátrica e a discussão das preocupações relativas à avaliação da segurança dos medicamentos para doentes pediátricos.

1.2 METODOLOGIA

A concretização dos objectivos que se propôs atingir foi conseguida através da revisão bibliográfica das fontes de informação relevantes para o tema da dissertação (recolha, análise e interpretação de dados recolhidos em literatura científica e documentos regulamentares) e síntese da informação relevante para a avaliação de medicamentos na população pediátrica.

Foi desenvolvido um estudo descritivo, com carácter retrospectivo, com a finalidade de caracterizar os medicamentos aprovados pelo Procedimento Centralizado² de Autorização de Introdução no Mercado.

² Procedimento Comunitário Centralizado de AIM: permite a autorização de introdução de um medicamento simultaneamente em todo o mercado da União Europeia. Obrigatório para os medicamentos de alta tecnologia, e em especial para os resultantes da biotecnologia, bem como para medicamentos órfãos (Reg. CE nº 141/2000). Facultativo para os medicamentos que, apesar de não pertencerem às categorias referidas anteriormente, constituam uma inovação terapêutica. (artigos 5.º a 15.º do Regulamento CE 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004)

A metodologia utilizada recorre à sistematização e avaliação dos resultados relativos aos estudos de segurança em animais jovens, como forma de prever efeitos em Pediatria.

1.3 ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO

A presente dissertação divide-se em 8 capítulos.

O 2º capítulo consiste no enquadramento do tema da presente dissertação nos domínios a que pertence.

No 3º capítulo, apresentam-se as actuais iniciativas regulamentares relativas ao desenvolvimento de medicamentos em pediatria, nos Estados Unidos e na União Europeia.

No 4º capítulo, apresentam-se as bases do conhecimento actual relativo à farmacologia pediátrica e seus desafios. Apresentam-se com maior detalhe os parâmetros farmacocinéticos que poderão influenciar a biodisponibilidade pediátrica.

O 5º capítulo apresenta as diversas normas orientadoras relativas à avaliação da eficácia e segurança de medicamentos, especialmente na vertente dos estudos farmacocinéticos em pediatria e estudos de avaliação não clínica da segurança.

No 6º capítulo discutem-se as normas orientadoras relativas aos ensaios não clínicos em animais jovens e apresentam-se, sob a forma tabelar, as conclusões da análise comparativa inter-espécies, do desenvolvimento anatómico e funcional de diferentes sistemas de órgãos.

O 7º capítulo apresenta a análise efectuada nos medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado de autorização de introdução no mercado, em relação à utilização dos ensaios não clínicos em animais jovens, como modelo para avaliação do risco/segurança em pediatria.

O 8º capítulo lista a bibliografia citada ao longo da dissertação.

2. ENQUADRAMENTO DA INVESTIGAÇÃO EM PEDIATRIA

Quando a sulfanilamida foi descoberta, nos anos 30, tornou-se necessária uma formulação líquida que pudesse ser administrada a crianças. Devido ao facto da sulfanilamida não ser facilmente solúvel em água, foi preparada uma formulação oral, na forma de elixir, contendo dietilenoglicol. Tragicamente, morreram 107 pessoas, muitas delas crianças, vítimas de envenenamento por dietilenoglicol (Kauffman 1998).

À data, os medicamentos eram avaliados quanto à pureza química, mas a sua segurança não necessitava de ser estabelecida antes da utilização clínica. As mortes relacionadas com tragédias idênticas à da sulfanilamida, bem como as anomalias congénitas de carácter epidémico associadas à talidomida nos anos 60, foram os principais catalisadores de importantes alterações na legislação que regula a avaliação de novos medicamentos.

O actual sistema de regulação de medicamentos – que garante elevados padrões de segurança, qualidade e eficácia, necessários à autorização de medicamentos para adultos –, foi inicialmente desenvolvido como resposta a “acidentes terapêuticos” verificados em crianças, facto que é particularmente irónico.

Antes de qualquer adulto utilizar um medicamento, tem a garantia de que o mesmo foi testado exaustivamente, para garantir que é seguro, eficaz e de elevada qualidade, para a sua administração (CE 2002a). A avaliação de medicamentos quanto a segurança e eficácia tem beneficiado especialmente os adultos, porque além de serem em maior número que as crianças, utilizam um maior número de medicamentos.

De acordo com diversos autores (Conroy *et al.* 2000, Jong *et al.* 2000, Bücheler *et al.* 2002, Jong *et al.* 2002, Schirm *et al.* 2002), os medicamentos, incluindo muitos dos que são frequentemente utilizados em pediatria, são raramente estudados em crianças. Isto determina a sua utilização em regime de “off-label”, ou seja, a utilização de medicamentos não autorizados e/ou a utilização de medicamentos fora do âmbito da aprovação (para outras indicações terapêuticas, dose ou posologia que não as aprovadas durante a avaliação que antecede a entrada do medicamento no mercado).

2.1 MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS – SITUAÇÃO ACTUAL NOS ESTADOS UNIDOS E NA EUROPA

Cerca de 80% do total dos medicamentos aprovados nos Estados Unidos incluem-se numa das seguintes categorias: 1) não se destinam a ser utilizados em pediatria, 2) contém informação incompleta em relação a este grupo etário. (Newman & Hull 1997).

Porém, essa falta de indicação não significa necessariamente que o medicamento seja ineficaz, perigoso ou contra-indicado para utilização em crianças (Nahata 1999b). Aproximadamente 50% a 75% dos medicamentos utilizados em pediatria, nos Estados Unidos, não foram avaliados adequadamente em relação ao grupo etário em que são utilizados (Roberts *et al.* 2003).

Os dados disponíveis permitem concluir que a situação é muito idêntica na União Europeia.

A UE tem aproximadamente 457 milhões de habitantes. Nos 25 Estados Membros da União Europeia, a população pediátrica representa cerca de 100 milhões de indivíduos, ou seja, um quinto da população total (Europa, 2006).

Estima-se que cerca de 50% dos medicamentos utilizados em crianças, nunca terão sido de facto avaliados nesta população (Chalumeau *et al.* 2000, Conroy *et al.* 2000), percentagem que ascende aos 65% no subgrupo dos recém-nascidos. Estes fármacos não foram estudados para utilização em crianças: foram apenas avaliados em adultos e não necessariamente na mesma indicação, ou patologia.

Actualmente, os medicamentos existentes na Europa não incluem, regra geral, informação acerca da segurança e eficácia na população pediátrica (Coté *et al.* 1996, Blumer 1999, Wilson 1999).

Num estudo realizado na Holanda, 92% das crianças hospitalizadas foram tratadas, com um ou mais medicamentos não aprovados em pediatria (Jong *et al.* 2000).

Em Portugal, embora sem dados publicados, admite-se que a situação seja semelhante à dos restantes países europeus, uma vez que são semelhantes os processos e procedimentos de autorização de introdução de medicamentos no mercado, e não existe qualquer especificidade a nível regulamentar em relação aos medicamentos para uso pediátrico.

De acordo com esta realidade, a prática clínica pediátrica, particularmente nos hospitais, envolve decisões baseadas na experiência acumulada acerca de doses, segurança e eficácia. Consequentemente, assistimos à utilização de medicamentos não autorizados e/ou ao uso de medicamentos fora dos seus termos de aprovação (indicação terapêutica, dose e posologia).

Estes factos reflectem apenas "a ponta do iceberg", já que actualmente esta prática se tornou banal em pediatria.

Uma estimativa amplamente corroborada (Coté *et al.* 1996, Blumer 1999, Wilson 1999), é a de que cerca de três quartos dos medicamentos prescritos a crianças, não possuem informação suficiente, no âmbito da sua utilização em pediatria.

A informação nos medicamentos pediátricos inclui frequentemente uma nota referindo que a segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças, ou foram estabelecidas apenas para crianças de determinadas idades. Estes "avisos legais" visam isentar de responsabilidades os titulares da autorização e é particularmente frequente a referência à utilização em recém nascidos e bebés.

É de salientar ainda, o facto das crianças não conseguirem tomar medicamentos nas formas farmacêuticas sólidas orais, normalmente comercializadas e adaptadas a adultos, conseguindo fazê-lo apenas nos casos das formas farmacêuticas adequadas (formulações líquidas p.e.) (Nahata 1999a).

A utilização na prática clínica de medicamentos que não são apropriados para crianças, leva a uma situação em que as crianças são frequentemente referidas, por alguns autores, como "órfãos terapêuticos" (Shirkey 1968, Kuhn 1998, Christensen *et al.* 1999). Estes "órfãos" são geralmente excluídos de ensaios clínicos para o desenvolvimento de novos medicamentos, os quais são utilizados em crianças de modo empírico e por vezes questionável.

2.1.1 INEXISTÊNCIA DE MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS

A população europeia é uma população envelhecida, conforme se pode observar pela análise da Figura 2.1: existe uma clara assimetria em relação aos valores da população europeia jovem (0-14 anos) e idosa (> 65 anos), ao longo do tempo. A percentagem de jovens até aos 14 anos apresenta uma tendência decrescente, enquanto a curva relativa aos adultos com mais de 65 anos se apresenta com um crescimento continuado.

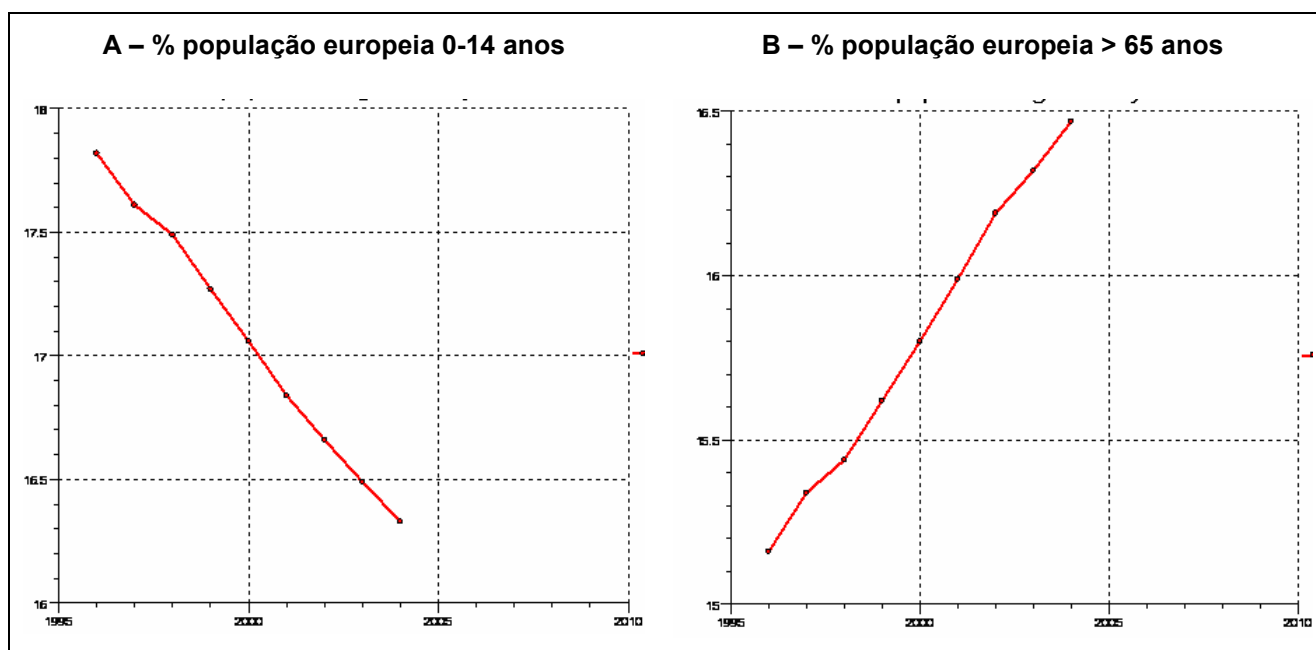


Figura 2.1 : Variação da percentagem da população europeia em função da idade
(Fonte: OMS – Base de dados European Health for all database – HFA-DB³)

A percentagem da população europeia até aos 14 anos, é de 17,56% (Figura 2.2) e a sua distribuição pelos diferentes países europeus revela uma tendência global para a sua diminuição (Figura 2.3).

A inexistência de medicamentos pediátricos prende-se com questões de ordem económica – o mercado europeu é reduzido e a população pediátrica representa apenas cerca de 20% da população europeia – e também com os elevados riscos associados aos ensaios pediátricos. Acresce a esta situação, o facto da população pediátrica na Europa ser uma população saudável (CE 2002a)

A reduzida dimensão do mercado torna o desenvolvimento de medicamentos em pediatria menos apetecível para a indústria farmacêutica (American Academy of Pediatrics 2002).

³ <http://www.who.dk/eprise/main/WHO/InformationSources/Data/20050117_3>, [Acesso em 2006].

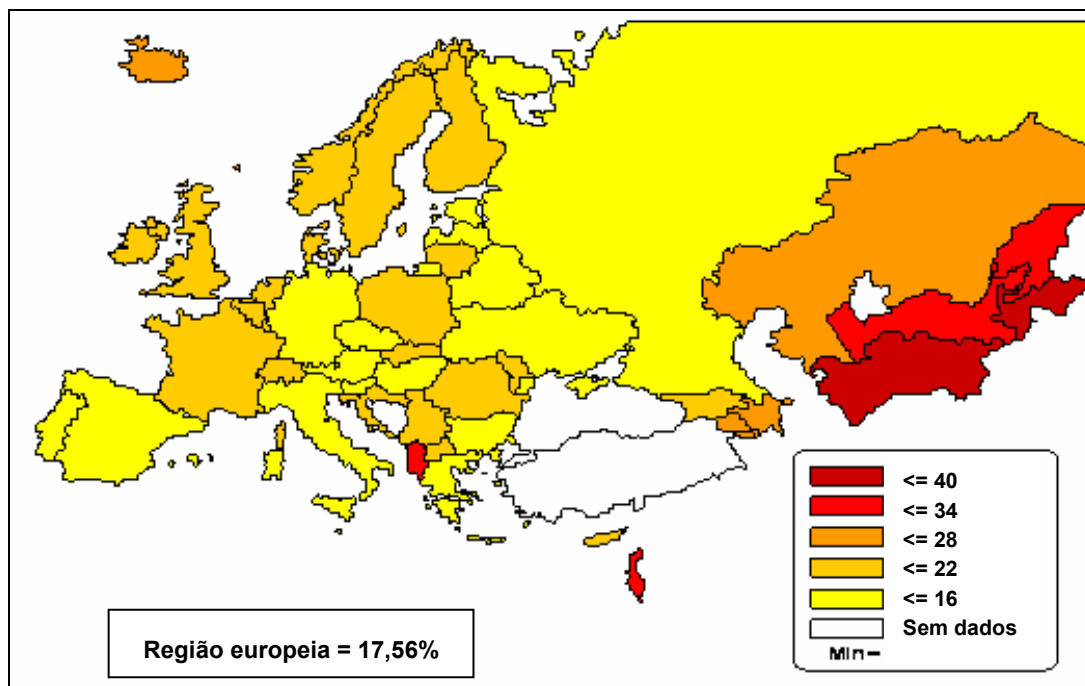


Figura 2.2: Percentagem da população europeia entre 0-14 anos

(Fonte: OMS – Base de dados European Health for all database – HFA-DB⁴)

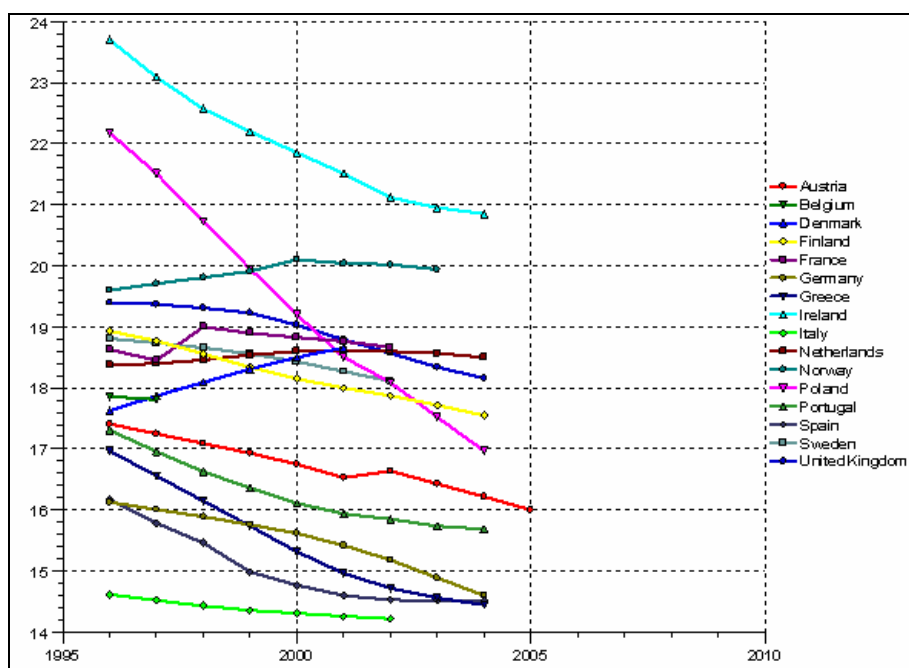


Figura 2.3: Percentagem da população europeia entre 0-14 anos

(Fonte: OMS – Base de dados European Health for all database – HFA-DB³)

⁴ <http://www.who.dk/eprise/main/WHO/InformationSources/Data/20050117_3>, [Acesso em 2006].

Por outro lado, os riscos associados ao tratamento da população pediátrica são geralmente maiores, obrigando a uma monitorização durante períodos de tempo mais longos. Os ensaios clínicos em pediatria são difíceis de desenhar e desenvolver (sendo consequentemente mais caros) e o lucro estimado do desenvolvimento pediátrico de um medicamento não justifica os custos envolvidos no ensaio clínico (CE 2002a).

As diferenças relacionadas com os grupos etários podem conduzir a diferentes resultados, em consequência da necessidade de alteração da dose para alcançar eficácia e evitar reacções adversas – a chamada *modulação* do efeito farmacológico. Este facto obriga a diferentes ensaios clínicos, desenhados para cada sub-população pediátrica, constituindo um obstáculo adicional ao desenvolvimento de medicamentos em pediatria.

Pelas razões apresentadas, a indústria farmacêutica tem sido relutante em investir no desenvolvimento de tratamentos específicos em pediatria, ou em adaptar os medicamentos existentes às necessidades da população pediátrica.

2.1.2 INVESTIGAÇÃO CLÍNICA EM PEDIATRIA

A investigação clínica em pediatria é, na sua essência, um assunto controverso, frequentemente discutido na actualidade.

Contra o argumento de poupar as crianças aos potenciais riscos inerentes à investigação dos medicamentos, existe a realidade das crianças poderem ser potencialmente prejudicadas, com a utilização de medicamentos que não foram adequadamente estudados naquele grupo etário.

Uma investigação cuidadosamente desenhada e conduzida deverá ter em conta a protecção das crianças, mas os estudos – especialmente os ensaios de medicamentos cuja segurança não foi estabelecida – não são isentos de risco.

As dificuldades na realização de ensaios clínicos em crianças passam por problemas de recrutamento, aleatorização, planeamento de ensaios em amostras reduzidas, escalão etário, utilização de placebo e – não menos importante – problemas de índole ética.

Cohen (1960) sintetiza as justificações mais frequentes para a falta de resultados de estudos pediátricos, para aprovação de novos medicamentos, ou para novas indicações pediátricas de medicamentos já existentes no mercado:

- O custo excessivo dos ensaios, quando comparado com a dimensão do mercado potencial de doentes pediátricos;
- A dificuldade em recrutar uma amostra estatisticamente significativa de doentes para participar nos ensaios;
- O longo período de tempo que pode levar um ensaio pediátrico (prolongando assim o processo de aprovação de um medicamento inovador);
- A complexidade dos aspectos éticos associados à investigação em crianças.

O desenvolvimento de medicamentos apropriados às necessidades da população infantil, cria desta forma desafios éticos, científicos e regulamentares.

Por outro lado, as considerações éticas em ensaios clínicos pediátricos estão relacionadas com o facto de que a população pediátrica representa um subgrupo vulnerável, com características específicas de desenvolvimento fisiológico e psicológico.

Deste modo, são prioritárias algumas medidas especiais para a protecção dos seus direitos: consentimento informado esclarecido e adequado, minimização do risco e ansiedade associada, cumprimento dos desejos da criança, e envolvimento de pediatras nos comités de avaliação institucional (Rosato 2000).

Roberts *et al.* (2003) analisaram os incentivos regulamentares que promovem ensaios clínicos em crianças, concluindo que ambos melhoraram o conhecimento da farmacocinética, fornecendo informações importantes acerca da dose adequada e segurança de medicamentos usados em doentes pediátricos.

A investigação clínica pediátrica europeia tem sido alvo de iniciativas regulamentares específicas. Algumas dessas iniciativas encontram-se referidas na Tabela 2.1.

Tabela 2.1: Cronologia de acontecimentos relacionados com Investigação em Pediatria na Europa (EMA, 2006a)

Data	Acontecimento
Março 1997	Publicação da norma orientadora relativa a ensaios clínicos em crianças: “CPMP/EWP/462/95 - Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in Children”
1998	A Comissão Europeia apoia a discussão internacional acerca da condução de Ensaios Clínicos em Crianças, no contexto ICH, sendo esta a génese da Guideline CHMP/ICH publicada posteriormente.
Julho 2000	Aprovação da norma orientadora relativa a ensaios clínicos em crianças: “CPMP/ICH/2711/99 – ICH Topic E 11 - Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population” (ICH E11 2001)
Abril 2001	Aprovação da Directiva acerca de Boas Práticas Clínicas com preocupações específicas na condução de ensaios clínicos em crianças e critérios para protecção das crianças nos mesmos estudos: “Directive 2001/20/EC (...) relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use” (CE, 2001)
Janeiro 2001	Entrada em vigor da “CPMP/ICH/2711/99 – ICH Topic E 11 - Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population” (ICH E11 2001)
Maio 2004	Entrada em vigor da Directiva 2001/20/EC - Boas práticas Clínicas (CE, 2001)
Julho 2006	Publicação da norma orientadora relativa a ensaios clínicos em amostras de reduzidas dimensões: “CHMP/EWP/83561/05 - Guideline on Clinical Trials in Small Populations” (EMA, 2006b)

Em termos éticos e de saúde pública, é claramente preferível testar os medicamentos em crianças, num ambiente seguro e controlado, onde os resultados irão beneficiar todas as crianças na União Europeia, em vez de permitir “experiências” diárias em crianças, que ocorrem actualmente em todos os países europeus, simplesmente porque os medicamentos não foram nunca avaliados neste grupo etário.

2.2 UTILIZAÇÃO “OFF-LABEL”

A designação de medicamento “não apropriado para crianças” envolve uma variedade de conceitos e definições, com frequentes sobreposições entre as nomenclaturas referenciadas (Turner *et al.* 1998, Turner *et al.* 1999, Chalumeau *et al.* 2000, McIntyre *et al.* 2000, Gavrilov *et al.* 2000, Jong *et al.* 2001a).

O termo “não aprovado” (*not approved*) refere-se a medicamentos não autorizados ou contra-indicados em crianças, produzidos ou manipulados em ambiente hospitalar, ou sem dosagem específica para pediatria (Gavrilov *et al.* 2000, McIntyre *et al.* 2000, Jong *et al.* 2001a).

O termo “não padronizado” (*off-label*) refere-se medicamentos prescritos de forma diferente da preconizada na informação que acompanha o medicamento (Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo), em relação à faixa etária, dose e posologia, via de administração ou à indicação terapêutica para uso em crianças (Turner *et al.* 1997, Gavrilov *et al.* 2000, McIntyre *et al.* 2000, Jong *et al.* 2001a).

Inúmeras referências demonstram uma elevada prevalência na utilização de medicamentos “não aprovados”, ou “não padronizados” para crianças, tanto fora do hospital (consultórios pediátricos), como em unidades de internamento hospitalar e de cuidados intensivos pediátricos (Turner *et al.* 1996, Turner *et al.* 1998, Conroy *et al.*, 1999, Turner *et al.* 1999, Chalumeau *et al.* 2000, McIntyre *et al.* 2000, Jong *et al.* 2001a, Meiners & Bergsten-Mendes 2001).

Esta é uma prática comum e tem constituído uma preocupação crescente durante os últimos anos (Conroy *et al.* 2000, Bücheler *et al.* 2002).

O problema da utilização de medicamentos “não padronizados” para crianças é mais grave que o da utilização dos “não aprovados”, de acordo com um estudo que sugere um maior risco de toxicidade medicamentosa associada a uma utilização “não padronizada” (*off-label*) (Turner *et al.* 1999).

A autorização de introdução de um medicamento no mercado regula a produção, aprovação e promoção dos medicamentos, mas não o seu uso pelos médicos. As novas doses ou indicações terapêuticas são aprovadas apenas quando existe evidência substancial de segurança e eficácia, para uma dada indicação ou grupo etário.

Quando um medicamento de elevado benefício terapêutico é aprovado para adultos, mas não para crianças, o seu uso “off-label” em pediatria não pode ser evitado. As diversas decisões durante o processo de desenvolvimento de um medicamento, terminando na decisão da sua autorização, são sempre tomadas contra a alternativa do uso “off-label” em pediatria, e não contra a alternativa da “não utilização” em pediatria. Esta realidade tem sido ignorada há mais de 30 anos, conduzindo à situação actual na União Europeia.

2.2.1 UTILIZAÇÃO “OFF-LABEL” – RISCOS CALCULADOS?

A prática clínica baseada na evidência constitui actualmente uma forma de actuação consensual. Infelizmente, para muitas doenças em crianças existe evidência muito limitada em relação ao medicamento mais apropriado, dose, frequência e duração do tratamento (Choonara & Nunn 1999)

Os médicos são confrontados com o dilema de prescreverem medicamentos para crianças, sem informação suficiente para uma indicação com segurança, ou deixar os seus doentes sem terapêutica potencialmente eficaz e, por vezes, imprescindível.

A utilização da maioria dos medicamentos em crianças não é baseada em resultados de farmacodinamia ou farmacocinética nos diferentes grupos etários, mas sim no julgamento profissional e responsável do pediatra. Este facto não significa que a sua utilização seja segura ou isenta de riscos.

O seu uso empírico deixa o pediatra à mercê de dúvidas e sujeito a críticas: cabe-lhe decidir se prescreve ou não à criança um fármaco para o qual não existe informação suficiente acerca da dose adequada, reacções adversas, ou mesmo eficácia terapêutica em pediatria.

Considera-se necessária uma análise articulada da situação epidemiológica infantil, das possíveis abordagens terapêuticas e das actuais carências em matéria de disponibilidade dos medicamentos pediátricos, bem como do fenómeno das prescrições de medicamentos a crianças à margem das indicações autorizadas.

2.3 ADAPTAÇÃO DE DOSES / EXTRAPOLAÇÃO

A indústria farmacêutica, por norma, não desenvolve formulações específicas para pediatria. Este facto pode ser problemático, em especial para crianças mais novas, com dificuldade em deglutir algumas formas farmacêuticas sólidas. Mais preocupante é o facto de poder levar a graves erros de cálculo das doses, quando é feito o ajuste das formulações adultas às doses prescritas para pediatria (CE 2002a).

Problemas relacionados com a ausência de formulações adequadas e adaptadas a pediatria (CE 2002a):

- Informação posológica inadequada, podendo levar a um risco aumentado de efeitos adversos, incluindo a morte
 - Ineficácia no tratamento, por insuficiência na dose
 - Inacessibilidade das crianças a novos avanços terapêuticos
 - Formulações extemporâneas para crianças, com fraca biodisponibilidade.
-

A terapêutica farmacológica em crianças baseia-se, de modo geral, na extrapolação das informações que levaram à aprovação de medicamentos para uso em adultos. Esse facto compromete o resultado da terapêutica e a sua segurança, como é reconhecido por diversos autores (Bonati 1994, Rodriguez *et al.* 2001).

A prescrição e a utilização destes medicamentos nas faixas etárias pediátricas são, na maioria dos casos, baseados em extrapolações de doses e/ou modificações de formulações para adultos, ignorando-se completamente as diferenças fisiológicas entre crianças e adultos, e submetendo aquelas aos riscos de uma possível eficácia não comprovada ou de efeitos adversos não avaliados (Christensen *et al.* 1999).

A prática comum consiste em ajustar a dose de acordo com o tamanho (peso, superfície corporal) da criança, fazendo com que, várias prescrições fiquem fora da recomendação da AIM (Autorização de Introdução no Mercado) (McIntyre *et al.* 2000).

Quando se considera a questão da extrapolação da dose adulta para a idade pediátrica, há que considerar a enorme variação de peso em crianças, do nascimento aos 18 anos, bem como as diferenças no desenvolvimento dos sistemas de metabolização e excreção de medicamentos (Nahata 1997, Christensen *et al.* 1999). Devido a estas diferenças farmacocinéticas entre adultos e crianças, a simples

redução proporcional da dose adulta não é adequada para determinar a dose pediátrica segura e eficaz (Katzung 2001). No entanto, em virtude de ser necessário calcular a dose apropriada para RN e crianças, os parâmetros farmacocinéticos (ex. volume de distribuição e *clearance* renal) são geralmente normalizados para o tamanho (peso, superfície corporal) (Zwart 2004). Em relação a ajustes na dosagem podemos dizer que a dose se encontra intimamente relacionada e depende do volume de distribuição, enquanto que a posologia depende fundamentalmente da eliminação do fármaco (Kearns *et al.* 2003)

Na ausência de posologias pediátricas específicas, poderá ser feito um cálculo da dose pediátrica por métodos baseados na idade, peso, ou superfície corporal.

Muitas fórmulas têm sido sugeridas (Tabela 2.2) para cálculo da dose pediátrica a partir da dose adulta assumindo – incorrectamente – que a dose adulta é a correcta e que a criança é uma versão reduzida do adulto. Estas fórmulas não são precisas. A posologia baseada no peso corporal é prática, mas não é ideal, pois a dose deverá ser adequada de acordo com a imaturidade funcional e consequente taxa de eliminação.

Os cálculos baseados a idade ou peso corporal constituem uma metodologia conservadora e tendem a subestimar a dose eficaz e necessária. Os que utilizam a superfície corporal serão mais adequados e preferíveis (ICH E11 2001), embora imprecisos (Katzung 2001). Estes modelos permitem um melhor ajuste de parâmetros como as taxas de metabolismo basal e intermédio, apenas nos fármacos que são distribuídos nos fluidos extracelulares⁵ permitindo evitar a subdosagem em fármacos hidrosolúveis.

Este modelo requer a medição do peso e altura, para cálculo da superfície corporal (Tabela 2.2), o que pode constituir uma fonte de erros de cálculo (especialmente em crianças mais pequenas) e consequentemente erros de medicação.

Existe evidência considerável de que as imprecisões posológicas conduzem a efeitos adversos e mesmo a acontecimentos fatais em crianças (Baber & Pritchard 2003)

As fórmulas de cálculo apresentadas na Tabela 2.2 são na sua maioria aplicáveis em crianças com idade superior a 1 ano de idade, o que acentua a dificuldade em fazer a conversão para crianças, durante o período neonatal ou na primeira infância, das doses utilizadas no adulto.

⁵ Existe uma melhor mimetização dos conteúdos em água total e água extracelular, pelo modelo da superfície corporal

Tabela 2.2: Equações e métodos para cálculo de Doses Pediátricas (DP), em função da Dose Adulta (DA)

Método	Equação	Notas
Augsberger*	$DP = \frac{4 \times I + 20}{100} \times DA$	Baseado na idade Aplicável a idade > 1 ano
Clark**	$DP = \frac{Pi}{70} \times DA$	Baseado no peso Aplicável a idade > 2 anos
Fried***	$DP = \frac{I \times 12}{150} \times DA$	Baseado na idade
Brunton***	$DP = \frac{I}{25} \times DA$	Baseado na idade
Young**	$DP = \frac{I}{I + 12} \times DA$	Baseado na idade Aplicável a idades < 12 anos
Superfície corporal *	$DP = \frac{SCP}{SCA} \times DA$	Aplicável a idade > 1 ano $SC = \sqrt{\text{Altura (cm)} \times \text{Peso (Kg)} / 3600}$ SCAdulto média = 1,75 – 1,8

DA = Dose adulta; DP = Dose pediátrica; I = Idade (anos); P = Peso (Kg); SC = Superfície corporal (m²)

* TMBF 2001; ** Katzung 2001; *** Ritshchel 1992

O Método das Percentagens (Katzung 2001), exemplificado na Tabela 2.3, é baseado no método da superfície corporal e pode ser utilizados para o cálculo da dose pediátrica em fármacos com margens terapêuticas alargadas. Qualquer que seja a fórmula usada, a dose pediátrica nunca deverá exceder a do adulto.

Tabela 2.3: Cálculo da da dose pediátrica em função da superfície corporal, expressa em % da Dose Adulta (DA)

Peso (Kg)	Idade (dias)	SC (m ²)	% DA
3	RN	0.2	12
6	3 meses	0.3	18
10	1 ano	0.45	28
20	5 anos	0.8	48
30	9 anos	1.0	60
40	12 anos	1.3	78
50	14 anos	1.5	90
60	Adulto	1.7	102
70	Adulto	1.76	103

DA = Dose adulta; SC = Superfície corporal (m²)

A informação inadequada acerca de regimes posológicos, ou erros de cálculo envolvidos no ajuste da dose a crianças, podem levar a um risco aumentado de reacções adversas (sobredosagem e toxicidade) ou ineficácia terapêutica (dose insuficiente). Por mais cuidadosos que os cálculos sejam efectuados, o metabolismo da criança é diferente em relação ao adulto, e este facto afecta a forma de actuação do medicamento e sua consequente resposta.

2.4 MONITORIZAÇÃO DE REACÇÕES ADVERSAS EM PEDIATRIA

Existe evidência científica significativa de que a utilização de medicamentos não autorizados ou em regime de “off-label”, está associada a um risco aumentado de reacções adversas, comparativamente a medicamentos autorizados (Turner *et al.* 1999, Horen *et al.* 2002).

Uma meta-análise relativa à incidência de reacções adversas medicamentosas em adultos hospitalizados, nos EUA, concluiu que as reacções adversas constituem a 5ª maior causa de morte nestes doentes (Lazarou *et al.* 1998).

A fase de desenvolvimento fisiológico e mental das crianças torna-as particularmente vulneráveis a estas reacções adversas.

A incidência de efeitos adversos por medicamentos na idade pediátrica é de 4,5% a 9,8% (Oliveira 1994), que constitui um valor superior ao encontrado em adultos. A maior incidência de eventos adversos e erros de medicação ocorre principalmente em recém-nascidos, especialmente nas terapias intensivas neonatais (Kauchal *et al.* 2001).

Apesar dos normativos legais aplicáveis à notificação de reacções adversas de medicamentos serem idênticos para medicamentos utilizados em adultos ou em crianças, a existência de uma grande utilização “off-label” em pediatria faz com que a quantidade de reacções adversas notificadas seja significativamente mais baixa, que as evidenciadas na prática clínica pediátrica (CE 2002a).

Este facto, juntamente com a pequena dimensão da amostra tratada, levanta a questão da adequação do mecanismo de notificação espontânea, na monitorização do risco associado à utilização de medicamentos em crianças.

A implicação, em termos de saúde pública, do “uso não apropriado de medicamentos” em crianças é clara: a utilização de medicamentos não autorizados em crianças está

associada a riscos aumentados e estes podem não ser contrabalançados com um substancial benefício terapêutico.

É fundamental e prioritário assegurar que as crianças retirem benefícios dos medicamentos que lhes são administrados, e evitar a prescrição pediátrica através de um processo de tentativa e erro (Budetti 2003).

Apesar dos possíveis riscos que advêm da utilização de medicamentos “não apropriados” para crianças, prevê-se que esta conduta continue a existir, até que o mercado farmacêutico disponibilize medicamentos com características adequadas às faixas etárias pediátricas, permitindo desta forma uma administração mais segura e eficaz.

Tendo em conta os dados disponíveis, afigura-se pouco provável que, na ausência de um sistema legislativo específico, o actual problema de saúde pública relativo aos medicamentos pediátricos seja solucionado na União Europeia. Segundo Kmictowicz (2000), a alteração na regulamentação para aprovação de medicamentos pode constituir uma alternativa para garantir que os medicamentos utilizados em crianças sejam seguros e eficazes.

A eventual necessidade de monitorizar o tratamento em crianças durante longos períodos de tempo (por vezes mesmo durante toda a sua vida) implica inevitavelmente maiores dificuldades e custos acrescidos para a indústria farmacêutica (CE 2002a).

Deverão ser desenvolvidos outros mecanismos (mais apropriados e específicos) para a monitorização do risco associado a certos medicamentos em que se antecipe o aparecimento de determinada reacção adversa (risco potencialmente aumentado).

3. MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS: INICIATIVAS REGULAMENTARES

3.1 INICIATIVAS REGULAMENTARES NOS ESTADOS UNIDOS

A maioria dos medicamentos é usada nas crianças para indicações terapêuticas diferentes das aprovadas durante a avaliação que antecede a entrada do medicamento no mercado (regime “off-label”).

Desde 1994 que a *Food and Drug Administration* (FDA) tenta resolver este problema⁶.

A FDA preparou legislação segundo a qual os medicamentos seriam aprovados para crianças, com base em ensaios clínicos efectuados em crianças e tendo um benefício de 6 meses de exclusividade de mercado, por substância activa. Esta legislação tem permitido um incremento dos ensaios clínicos em crianças, de forma a chegar a informações válidas que sustentem as indicações terapêuticas em crianças e não o seu uso “off-label”.

Os novos regulamentos tiveram como efeito o aumento do número de medicamentos com ensaios clínicos pediátricos, e consequentemente dos medicamentos com indicação em crianças.

O desenvolvimento desta nova investigação em pediatria foi estimulado por dois instrumentos regulamentares conhecidos como a “Cláusula de Exclusividade Pediátrica” (*Pediatric Exclusivity Provision*) e a “Regra Pediátrica” (*Pediatric Rule*).

Ao longo dos anos, tem havido diversas tentativas regulamentares nos EUA, para obter mais informação relativa a medicamentos utilizados em crianças (Tabela 3.1).

⁶ A FDA é uma Agência governamental dos Estados Unidos, ligada ao Departamento da Saúde (*U.S. Department of Health and Human Services*), responsável pela avaliação e investigação dos medicamentos, antes da sua entrada no mercado.

Tabela 3.1: Cronologia da regulamentação relacionada com a avaliação de medicamentos em crianças nos EUA (adaptado de Steinbrook, 2002)

Data	Regulamentação
Dezembro 1994	“Extrapolação de eficácia”: Plano voluntário da FDA para recolha de dados de utilização em pediatria, antes da aprovação do medicamento (DHHS 1994).
Novembro 1997	“Pediatric Exclusivity Provision”: Exclusividade Pediátrica (FDMA 1997)
Dezembro 1998	“Pediatric Rule”: A FDA lança a Regra Pediátrica, com efeitos a partir de 1 de Abril de 1999. Esta legislação obriga os requerentes a avaliar a segurança e eficácia em pediatria (DHHS 1998).
Abril 1999	“Pediatric Rule” entra em vigor: A FDA requer a submissão de estudos pediátricos (DHHS 1998).
Janeiro 2002	“Best Pharmaceuticals for Children Act” – BPCA: Confere uma protecção de exclusividade de mercado adicional de seis meses e incentivos á investigação em medicamentos antigos e sem patente (BPCA 2002).
Outubro 2002	“Pediatric Rule” é aprovada pelo Congresso (DHHS 2002).
Janeiro 2003	“Modernization Act” da FDA – FDAMA: Alteração da “Best Pharmaceuticals for Children Act” (BPCA), pela “Food and Drug Administration Modernization Act” (FDAMA), com o objectivo de melhorar a informação pediátrica.
Dezembro 2003	“Pediatric Research Equity Act” – PREA: Legislação que altera a Regra Pediátrica, reforçando o papel da FDA na “avaliação em pediatria” (PREA 2003).

3.1.1 A “EXTRAPOLAÇÃO DA EFICÁCIA”

Em Dezembro de 1994, a FDA solicita aos detentores de AIM a análise dos seus resultados, para verificar se seriam suficientes para sustentar a utilização em pediatria. Esta análise denominou-se “extrapolação de eficácia” (DHHS 1994) e consistia num plano voluntário para recolha de dados de utilização em pediatria, antes da aprovação do medicamento. De acordo com os regulamentos pelos quais a FDA se pauta, é possível extrapolar para crianças os resultados relativos à eficácia de medicamentos investigados em adultos, desde que o progresso da doença a ser tratada e os efeitos do medicamento sejam suficientemente semelhantes em adultos e crianças (DHHS

1994). Estes dados de eficácia, são normalmente complementados com ensaios farmacocinéticos em crianças.

O mesmo não se aplica à avaliação da segurança nos medicamentos para crianças.

A segurança de um medicamento em crianças normalmente não pode ser extrapolada a partir de dados obtidos com adultos, porque os medicamentos poderão ser mais ou menos tóxicos nesta população. Além do mais, a informação precisa das doses é de extrema importância, nos diferentes grupos etários, devido ao risco da utilização de doses não adequadas (sub-terapêuticas ou tóxicas).

Segundo Steinbrook (2002), entre 1991 e 2001, a FDA aprovou 341 novas “entidades moleculares”, definidas como contendo uma substância activa que não foi previamente aprovada para comercialização em qualquer forma farmacêutica (Figura 3.1). Por uma questão de simplificação da linguagem, estas “entidades moleculares” são adiante referidas como medicamentos. Destes medicamentos, 69 (20%) foram indicadas em crianças, aquando da aprovação inicial. A FDA também possui estatísticas acerca do número de novos medicamentos aprovados entre 1991 e 1997, com utilização potencial em crianças. Das 140 aprovadas, 53 (38%) foram indicadas em crianças aquando da aprovação inicial. Não foram coligidos dados acerca de novos medicamentos potencialmente utilizados em crianças, após 1997.

Para alguns destes medicamentos, a indicação pediátrica foi concedida após comercialização.

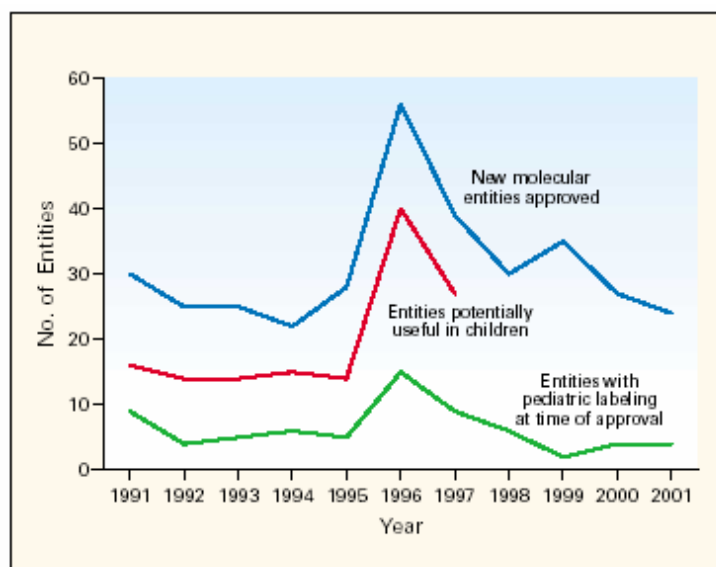


Figura 3.1: Novos medicamentos indicados em pediatria à data de introdução no mercado.

(Fonte: FDA, retirado de Steinbrook, 2002)

Os esforços voluntários iniciais tiveram pouco impacto (DHHS 2001), não tendo sido conseguidos os dados pediátricos esperados. Entre 1991 e 1996, as companhias farmacêuticas comprometeram-se a efectuar 71 estudos pediátricos após comercialização, mas completaram apenas 11 (DHHS, 2001).

Segundo Steinbrook (2002), com o estabelecimento da Exclusividade Pediátrica e da Pegra Pediátrica durante o final dos anos 90, a FDA “começou pela primeira vez a avaliar resultados de ensaios conduzidos em crianças”.

3.1.2 A EXCLUSIVIDADE PEDIÁTRICA – “PEDIATRIC EXCLUSIVITY PROVISION”

De acordo com a “Pediatric Exclusivity Provision”, aprovada em 1997 (FDMA 1997) e mais tarde com a “Best Pharmaceuticals for Children Act” (BPCA 2002) as companhias farmacêuticas que conduzissem voluntariamente ensaios clínicos em crianças, poderiam obter uma protecção adicional de seis meses, relativa à exclusividade de mercado: a “Exclusividade Pediátrica”.

A Exclusividade Pediátrica aplica-se, não apenas ao medicamento que foi estudado em crianças por determinada empresa farmacêutica, mas também a “todas as formas farmacêuticas, dosagens e indicações para medicamentos dessa mesma empresa, actualmente com exclusividade de mercado ou protecção de patente, contendo a mesma substância activa.” (CDER 2001a)

Para obter a protecção de patente adicional, a companhia farmacêutica terá que submeter estudos de acordo com os critérios e condições detalhadas no chamado “Written Request” (Pedido escrito) da FDA.

Tanto a FDA como a empresa farmacêutica poderão iniciar este processo, sendo necessário provar que o medicamento é importante para o grupo etário em questão.

A obtenção da Exclusividade é baseada na conformidade da documentação apresentada pelo requerente com o Pedido Escrito, e não depende da aprovação do medicamento para uso pediátrico.

Devido ao facto do processo ser voluntário, o requerente não é obrigado a conduzir os ensaios propostos, ainda que inicialmente tenha expressado essa intenção (CDER 2001a).

A Exclusividade Pediátrica (FDMA 1997):

- Seis meses de exclusividade de mercado
 - Adicional à exclusividade existente / protecção de patente
 - Para a substância activa (DCI)
 - De acordo com um “Pedido Escrito”
 - Incentivos financeiros que se traduzirão no aumento de ensaios em pediatria.
-

OS EFEITOS DA EXCLUSIVIDADE

A Exclusividade Pediátrica tem revolucionado o desenvolvimento do mercado de medicamentos pediátricos. Um relatório de 2001 da FDA refere que “a exclusividade pediátrica tem gerado mais ensaios clínicos e informação útil ao prescriptor, na população pediátrica, que qualquer outro regulamento ou processo legislativo até à data.” (DHHS, 2001)

Um dos objectivos alcançados com esta legislação, foi a melhoria da informação pediátrica nos medicamentos protegidos e não protegidos por patente.

A informação do medicamento, reflectida nos textos aprovados (RCM e FI), é alterada após a obtenção da exclusividade pediátrica.

A nova informação pediátrica veiculada alterou substancialmente a informação existente no que respeita a doses, segurança ou indicação terapêutica.

As estatísticas relativas aos efeitos desta legislação encontram-se referenciadas na Tabela 3.2.

3.1.3 A REGRA PEDIÁTRICA – “PEDIATRIC RULE”

Em Dezembro de 1998 a FDA lança a Regra Pediátrica proposta em 1997. A Regra Pediátrica tornou-se efectiva a partir de 1 de Abril de 1999, embora os requerentes só fossem obrigados a submeter ensaios pediátricos a partir de Dezembro de 2000.

Esta legislação obriga os fabricantes e requerentes a avaliar a segurança e eficácia em pediatria, para medicamentos novos e para alguns já no mercado, bem como para produtos de origem biológica (DHHS 1998).

A exclusividade pediátrica é um programa voluntário, baseado em legislação federal e aplicável somente a medicamentos. A Regra Pediátrica é diferente porque se trata de uma exigência da FDA, para que os requerentes avaliem a segurança e a eficácia dos novos medicamentos (incluindo os de origem biológica), em doentes pediátricos.

Esta regra pode ser aplicada em diferentes fases do ciclo de vida de um medicamento (DHHS 1998). O regulamento requer às companhias farmacêuticas, em circunstâncias excepcionais, o ensaio dos seus medicamentos para determinar se são seguros e eficazes em crianças (DHHS 1998).

De acordo com a Regra Pediátrica, a FDA pode requerer estudos acerca do uso do medicamento em crianças nos seguintes casos:

1. Nas indicações aprovadas nos adultos, caso seja previsível o seu uso “num número substancial de doentes pediátricos”;
2. Caso o medicamento produza “um significativo benefício terapêutico”;
3. Caso a ausência de informação no medicamento possa constituir um risco substancial para a criança.

A FDA pode também requerer uma nova forma farmacêutica ou formulação, caso tal seja considerado necessário num determinado grupo etário em que o medicamento venha a ser utilizado. Pode ainda autorizar o adiamento de determinados ensaios se, por exemplo, o medicamento se encontrar em fase final de aprovação em adultos.

A FDA pode também conceder uma isenção de ensaios pediátricos (“Waiver”) nos seguintes casos:

1. O medicamento seja considerado inseguro para crianças;
2. Seja provado (após pesquisa e testes) que não pode ser formulado, numa forma farmacêutica adequada para crianças;
3. A doença para a qual o medicamento está indicado não ocorre nas crianças.

Uma isenção remove a obrigatoriedade, relativa a quaisquer requerimentos na condução da avaliação pediátrica, para parte ou para a totalidade da população pediátrica. Esta isenção é baseada em critérios específicos de eficácia, segurança, adequação e aplicabilidade. Desta forma, poderão existir isenções parciais (apenas para determinados grupos etários) ou totais (para doenças que não ocorram em crianças) (CDER 2001b).

De uma forma geral, a FDA requer estudos somente nos casos em que estes não sejam obtidos através do programa da exclusividade pediátrica ou de outras medidas voluntárias.

Nalgumas circunstâncias, a FDA pode solicitar aos titulares a obtenção de resultados pediátricos, para medicamentos já comercializados (DHHS 2002b).

OS DESAFIOS LEGAIS DA REGRA PEDIÁTRICA

Em Dezembro de 2000 – quando passou a ser obrigatória a submissão dos ensaios em pediatria – a “American Association of Physicians and Surgeons”, a “Competitive Enterprise Institute”, e o “Consumer Alert”, colocaram a “Pediatric Rule” em tribunal (USDDC 2000) com o argumento de que a FDA teria excedido a sua autoridade estatutária quando emitiu os regulamentos.

No início de 2002, o governo federal suspendeu a Regra Pediátrica (Connolly 2002).

Em Abril de 2002, após a intervenção de associações relacionadas com a saúde infantil, o governo decidiu reaplicar novamente esta regra (Connolly 2002), com a introdução de procedimentos adicionais para a melhoria da segurança dos medicamentos em crianças (DHHS 2002a).

Após um período de suspensão, a Regra Pediátrica foi finalmente aprovada pelo Congresso, em Outubro de 2002.

A Regra Pediátrica continua em vigor e a importância desta estratégia regulamentar reside na contribuição (tendo em conta os incentivos) para a execução de ensaios clínicos e outros ensaios, de forma a:

- Estudar o efeito do medicamento na população pediátrica;
- Contribuir para o desenvolvimento de medicamentos pediátricos;
- Promover a obtenção de dados ou resultados adicionais em pediatria.

Segundo a mesma e de acordo com ela, a AIM para uma indicação terapêutica em adultos não pode ser concedida, se não tiver a indicação também em pediatria. Se os dados não forem suficientes para a AIM em pediatria, não será concedida a AIM em adultos.

Desta forma, muitos dos novos medicamentos foram estudados em pediatria por imperativo regulamentar.

A Regra pediátrica (DHHS 1998):

Requerimento da FDA

Submissão pediátrica obrigatória, juntamente com a documentação em adultos

- Para todos os medicamento potencialmente utilizados em crianças
 - Simultaneamente com a submissão do processo para adultos
 - Para novos medicamentos ou extensão de indicação terapêutica
 - Planeamento antecipado e envio de Pedido Escrito
-

3.1.4 LIMITAÇÕES DA EXCLUSIVIDADE PEDIÁTRICA E DA REGRA PEDIÁTRICA

Nem o programa de Exclusividade Pediátrica, nem quaisquer regulamentos da FDA, concedem incentivos a medicamentos após o seu período de patente. De acordo com a FDA, existem medicamentos necessários que irão provavelmente permanecer sem estudos em crianças, incluindo alguns antibióticos mais antigos ou medicamentos já com alguns anos indicados para doenças potencialmente fatais (DHHS 2001).

Em 1994, a FDA compilou uma lista dos 10 medicamentos com uso “off-label” mais frequente, àquela data, em doentes pediátricos no ambulatório (Pina 1997).

Todos estes medicamentos obtiveram subsequentemente a exclusividade pediátrica.

Conforme descrito anteriormente, a “Pediatric Exclusivity Provision” (Exclusividade Pediátrica) é uma lei federal segundo a qual a indústria farmacêutica que voluntariamente teste os seus medicamentos em crianças, obtem uma protecção de patente adicional de seis meses em relação à exclusividade do mercado (FDMA 1997).

A “Pediatric Rule” (Regra Pediátrica), é um regulamento da FDA que se destina a medicamentos inovadores, ou ainda com protecção de patente.

As limitações destes regulamentos é a não aplicabilidade a medicamentos “antigos”, já aprovados e sem protecção de patente.

A “Pediatric Rule” poderá manter-se em vigor por tempo indefinido. O programa de exclusividade pediátrica terminará em 1 Outubro de 2007, a menos que o Congresso estenda a sua duração.

3.1.5 “BEST PHARMACEUTICALS FOR CHILDREN ACT” - BPCA

Em Janeiro de 2002, é aprovada a legislação “Best Pharmaceuticals for Children Act” (BPCA 2002) que confere uma protecção de exclusividade de mercado adicional de seis meses e incentivos à investigação em medicamentos antigos e sem patente.

Esta legislação tem como objectivo colmatar as limitações anteriormente descritas, em relação aos medicamentos sem protecção de patente.

Além de re-autorizar o programa de exclusividade pediátrica, a BPCA estabeleceu a criação de financiamento público, administrado pelo “National Institute of Health” (NIH), destinado a estudos em medicamentos não protegidos por patente, bem como para outros medicamentos ainda sob protecção de patente em que não exista interesse do titular em conduzir ensaios em pediatria (BPCA 2002)

Esta interacção entre a FDA e o NIH determinou o aumento de investigação pediátrica nos medicamentos sem protecção de patente e que a indústria farmacêutica não tem interesse comercial em investigar.

O BPCA determina que a FDA torne públicos os sumários dos estudos pediátricos concluídos (até 180 dias após a sua submissão), efectuados no âmbito da “exclusividade pediátrica”.

Com esta legislação foi ainda criado o “Office of Pediatric Therapeutics” (departamento da FDA dedicado especificamente aos medicamentos pediátricos).

Para os medicamentos em regime de “exclusividade pediátrica”, esta legislação exige uma monitorização dos efeitos adversos, em adultos e crianças, durante um ano após a obtenção da “exclusividade pediátrica”.

Best Pharmaceuticals For Children Act (BPCA 2002):

- Re-autoriza a exclusividade pediátrica de acordo com a “Modernization Act” (1997)
 - Estabelece um procedimento de estudos dos medicamentos sem protecção de patente
 - Incentiva a colaboração NIH-FDA no estudo de medicamentos “antigos” sem protecção de patente ou exclusividade de mercado e sem interesse comercial. O NIH determina a necessidade de ensaios em crianças, financiando esta investigação.
 - Determina a publicação dos resultados da exclusividade pediátrica
-

3.1.6 “MODERNIZATION ACT” DA FDA – FDAMA

Em 4 de Janeiro de 2003 foi publicada a alteração da legislação de 1997, “Federal Food, Drug, and Cosmetic Act” – “Modernization Act” (FDMA 1997), de forma a veicular as alterações decorrentes da “Best Pharmaceuticals for Children Act”, publicada em 2002. Esta alteração regulamentar é denominada “Food and Drug Administration Modernization Act” (FDAMA).

A FDAMA, permite à FDA determinar quais os estudos necessários e endereçar Pedidos Escritos, não só aos requerentes de uma AIM (medicamentos inovadores), mas também aos detentores de uma AIM (medicamentos sem protecção de patente).

A FDAMA, tenta resolver o problema da falta de informação pediátrica nos medicamentos inovadores e naqueles sem protecção de patente ou exclusividade de mercado e sem interesse comercial para os detentores da AIM.

A FDAMA permite à FDA:

- Enviar às companhias farmacêuticas requerentes de uma AIM “pedidos escritos” (Written Requests) para estudos pediátricos, antes da aprovação de um novo medicamento, se a FDA entender que a informação relacionada com o uso do medicamento na população pediátrica, pode proporcionar benefícios para a saúde.
- Enviar às companhias farmacêuticas detentoras de uma AIM “pedidos escritos” (Written Requests) para estudos pediátricos do medicamento aprovado, com o objectivo anteriormente apresentado (benefícios para a saúde infantil).

O “pedido escrito” descreve em detalhe os estudos necessários e o calendário para a sua conclusão. A compilação simples da literatura relativa ao uso pediátrico de um medicamento numa indicação específica, não constituirá resposta adequada a um “pedido escrito”.

O Pedido Escrito como necessidade em Saúde Pública:

- Elaborado pela FDA em resposta a uma “proposta de estudo pediátrico” (“Pediatric Proposed Study Report” - PPSR)
 - Indicação dos critérios gerais do(s) estudo(s)
 - Indicação dos calendários de submissão
 - Possível negociação com a agência
-

A principal razão da criação dos incentivos é precisamente para impulsionar a execução de ensaios em pediatria, necessários para fornecer a informação útil, relativa ao uso do medicamento na população pediátrica.

Segundo esta alteração legislativa, a FDA deve também criar, desenvolver, publicar e actualizar anualmente uma lista dos medicamentos aprovados, para os quais a informação pediátrica adicional poderá proporcionar benefícios na saúde nas populações pediátricas (“The List”).

Em termos práticos esta lista é constituída por um conjunto de medicamentos aprovados, para os quais pode existir necessidade de indicação terapêutica pediátrica.

A inclusão de uma substância activa nesta lista, não significa necessariamente que a mesma seja elegível para a “Exclusividade Pediátrica” e não pressupõe que o titular tenha obrigação de qualquer acção regulamentar ou técnica.

Como incentivo à indústria farmacêutica para efectuar os ensaios em pediatria requeridos pela agência, a FDAMA amplia a exclusividade de mercado, durante um período adicional de 6 meses (Exclusividade Pediátrica), da mesma forma que para os medicamentos inovadores ou com protecção de patente.

As diferenças entre “Exclusividade Pediátrica” e outras formas de exclusividade, como é o exemplo dos Medicamentos Orfãos (Orphan Drug Act) são as seguintes:

- A “Exclusividade Pediátrica” não está relacionada apenas com o medicamento que é estudado na população pediátrica, mas é extensível a todas as formulações, dosagens e indicações de medicamentos com protecção de patente, que contenham a mesma substância activa. Por exemplo, se uma firma introduzir no mercado uma formulação oral, um creme tópico, e um medicamento de uso oftálmico contendo a mesma substância activa e todos os produtos estiverem ainda protegidos por patente, os ensaios pediátricos conduzidos em resposta ao “pedido escrito” são válidos para todos eles.
- A “Exclusividade Pediátrica” é concedida no “final” de todo e qualquer período de tempo, correspondente a outra forma de exclusividade (medicamento órfão, patente de produto, etc).
- A “Exclusividade Pediátrica” não se encontra ligada à informação para o doente, aprovada na data da AIM (“labeling” – RCM e FI), mas é concedida em função da aceitação dos resultados dos relatórios do estudo pediátrico realizado.

A “PEDIATRIC RULE” INTERAGE COM A “EXCLUSIVIDADE PEDIÁTRICA” (FDAMA)

A “Pediatric Rule”, aplicável desde 1 Abril 1991, especifica “Regulamentos aplicáveis aos fabricantes para avaliação da segurança e eficácia de novos medicamentos e produtos biológicos em doentes pediátricos”. Este regulamento orienta a indústria farmacêutica responsável pelo desenvolvimento de medicamentos (passíveis de ser utilizados em crianças), a estudá-los na população pediátrica relevante, de modo a tornar acessíveis, dados e informação suficientes, para permitir uma indicação pediátrica.

De acordo com a “Pediatric Rule”, a FDA pode solicitar a um requerente de um pedido de AIM, a realização de uma avaliação pediátrica nas áreas que considerar relevantes e necessárias: indicação terapêutica, dosagem, regime posológico ou via de administração. Isto significa que a FDA pode solicitar ao requerente, a avaliação da segurança e eficácia do medicamento em avaliação, em todas as sub-populações pediátricas relevantes. Caso se considere necessário, o requerente pode ser obrigado a desenvolver uma nova formulação, adaptada à população pediátrica-alvo.

De notar que a companhia farmacêutica não é obrigada a responder a um pedido escrito (que se refere a estudos necessários em todas as indicações que ocorrem nas populações pediátricas para as quais uma substância activa é utilizada). No entanto, o requerente deverá fornecer toda a informação solicitada no pedido escrito para obter a exclusividade pediátrica. Se o estudo submetido nos termos do pedido escrito, se demonstrar inadequado, pode constituir exclusividade pediátrica (mesmo não tendo sido adequado para aprovação do medicamento).

É a combinação da exclusividade pediátrica e da regra pediátrica que continua a dirigir o processo de desenvolvimento de medicamentos pediátricos, nos EUA.

3.1.7 A “PEDIATRIC RESEARCH EQUITY ACT” – PREA

A “Pediatric Research Equity Act” (PREA 2003) foi publicada em 3 de Dezembro de 2003, com o objectivo de codificar a Pegra Pediátrica de 1998, sendo o seu conteúdo idêntico.

Apresentam-se seguidamente as principais alterações que veio introduzir:

1. Requer uma “avaliação em pediatria” obrigatória para medicamentos e produtos biológicos (anteriormente apenas para medicamentos não biológicos),

nos casos de inovação nas: substância activa, dose, indicação, via de administração e posologia. Esta obrigação não é aplicável aos pedidos que foram objecto de “isenção” de estudos pediátricos.

2. Os ensaios em pediatria serão obrigatórios (também) para todos os medicamentos, retrospectivamente, desde 1 Abril de 1999 (data de entrada em vigor da Regra Pediátrica
3. Esta nova legislação, confere à FDA poderes explícitos para obrigar o requerente a fazer estudos em crianças (nos casos em que estes não o façam voluntariamente) ou para as situações não estudadas pelo NIH.
4. Cria também um Comité de Aconselhamento Pediátrico (*Pediatric Advisory Committee*), no âmbito do “Office of Pediatric Therapeutics”, constituído por peritos na área da pediatria.

Pediatric Research Equity Act (PREA 2003):

- Requer ensaios clínicos em todas as sub-populações relevantes para o medicamento (sendo, ou não, de origem biológica)
 - Os estudos pediátricos são obrigatórios (enquanto no BPCA eram voluntários)
 - Cria o Comité de Aconselhamento Pediátrico
-

3.1.8 LISTAS DE MEDICAMENTOS COM INTERESSE EM PEDIATRIA, PUBLICADAS PELA FDA

Estas listagens, publicadas pela FDA, são importantes pela informação que disponibilizam e porque permitem uma avaliação do impacto da aplicação da estratégia regulamentar descrita.

SUBSTÂNCIAS ACTIVAS COM EXCLUSIVIDADE PEDIÁTRICA ⁷

Esta lista identifica as substâncias activas com autorização de introdução no mercado, para as quais a FDA concedeu a exclusividade pediátrica.

Desde Junho de 2005, possuem “Exclusividade Pediátrica” 120 substâncias activas, existentes em 126 medicamentos (dados actualizados em 14 Setembro de 2006) (Tabela 3.2). Foram efectuadas, durante o mesmo período, 138 avaliações para conceder “Exclusividade Pediátrica”.

⁷ “Approved Active Moieties to Which FDA has Granted Pediatric Exclusivity for Pediatric Studies under Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act” < <http://www.fda.gov/cder/pediatric/exgrant.htm> > [Acesso em 2006].

SUBSTÂNCIAS ACTIVAS COM PEDIDO ESCRITO: FDAMA⁸

Esta lista identifica as substâncias activas com autorização de introdução no mercado e protecção de patente, para as quais a FDA lançou um “Pedido Escrito” (*Written Request*) para estudos pediátricos, desde Junho 1998 (ao abrigo da “Modernization Act” – FDAMA).

Se um medicamento aparece nesta lista, isso não significa que existam estudos pediátricos submetidos ou a ser efectuados, nem que venham a ser conduzidos os estudos descritos no Pedido Escrito.

A execução destes estudos por parte do titular é voluntária. Desde a criação desta lista (Julho de 2005) até à sua actualização (Setembro de 2006), foram emitidos 278 Pedidos escritos (Tabela 3.2).

SUBSTÂNCIAS ACTIVAS COM PEDIDO ESCRITO: BPCA⁹

Esta lista identifica as substâncias activas “antigas” e (embora aprovadas) sem protecção de patente, para as quais a FDA lançou um Pedido Escrito para estudos pediátricos, desde Outubro de 2003 (ao abrigo da BPCA).

Foram emitidos 17 Pedidos escritos relativos a substâncias activas sem protecção de patente, até Agosto de 2006 (Tabela 3.2).

TIPOS MAIS COMUNS DE PATOLOGIAS, NOS PEDIDOS ESCRITOS¹⁰

Esta lista identifica os tipos mais comuns de patologias (por área terapêutica), a que se referem os “Pedidos Escritos” endereçados à indústria farmacêutica, pela FDA.

Desde a criação desta lista (Fevereiro de 2002) até à sua actualização em Julho de 2006, foram identificadas 16 áreas terapêuticas com maiores necessidades de estudos em pediatria, que se indicam a seguir:

⁸ “Approved Active Moieties to which FDA has issued a Written Request for Pediatric Studies under Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act”, < <http://www.fda.gov/cder/pediatric/wrlist.htm> > [Acesso em 2006].

⁹ “Approved Active Moieties That Have Appeared On The National Institutes Of Health’s (NIH) Annual Priority List For Which FDA Has Issued A Written Request For Pediatric Studies Under The Best Pharmaceuticals For Children Act (BPCA)” < <http://www.fda.gov/cder/pediatric/offpatwrlist.htm> > [Acesso em 2006].

¹⁰ “Spectrum of Diseases by Therapeutic Area found in Written Requests”, <http://www.fda.gov/cder/pediatric/specdis.htm>, [Acesso em 2006].

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| 1. Dependência | 9. Imunomodulação |
| 2. Analgesia (Anti-inflamatórios) | 10. Doença infecciosa viral |
| 3. Anestesia | 11. Doença infecciosa não viral |
| 4. Doença cardiovascular | 12. Radiologia |
| 5. Dermatologia | 13. Neurologia |
| 6. Endocrinologia (metabolismo) | 14. Oncologia |
| 7. Gastreenterologia | 15. Oftalmologia |
| 8. Hematologia | 16. Pneumologia |

MEDICAMENTOS APROVADOS, COM NECESSIDADE DE INFORMAÇÃO PEDIÁTRICA ¹¹

Esta é a lista de publicação obrigatória no “*Federal Register*”, também denominada “The List” – Lista de medicamentos aprovados, com e sem protecção de patente, para os quais a informação pediátrica adicional, poderá produzir benefícios em saúde, na população pediátrica. No âmbito desta lista, a denominação “Medicamento aprovado” é definido pela FDA como um medicamento cuja autorização de introdução no mercado é concedida para adultos, para uma indicação terapêutica que possa ocorrer na população pediátrica. Esta lista é o resultado da interacção entre a FDA e o NIH. É actualizada anualmente pelo NIH, com o contributo da FDA. A FDA endereça o “pedido escrito” e, caso não obtenha resposta do titular do medicamento, envia ao NIH para contractualizar a investigação neste medicamento. A lista está organizada por substância activa, indicação terapêutica, estatuto de protecção de patente e informação acerca dos ensaios pediátricos a decorrer. Estão incluídas nesta listagem 61 substâncias activas (dados publicados em 25 de Abril de 2006) (Tabela 3.2).

ALTERAÇÃO NA INFORMAÇÃO PEDIÁTRICA, RESULTANTES DA EXCLUSIVIDADE PEDIÁTRICA ¹²

Listagem exaustiva das alterações na informação dos medicamentos (RCM) que obtiveram exclusividade pediátrica, desde a publicação da Regra Pediátrica Tabela organizada pela Data da exclusividade, Nome de marca do medicamento, Indicações e quais as alterações que ocorreram na informação do medicamento. Relativamente às alterações na informação do medicamento, estas referem-se a alterações na posologia (muitas vezes o medicamento não demonstra eficácia nas doses utilizadas

¹¹ “List of Drugs for Which Pediatric Studies are Needed”, <http://www.fda.gov/cder/pediatric/71FR23931.pdf>, [Acesso em 2006].

¹² Pediatric Exclusivity Labeling Changes, < <http://www.fda.gov/cder/pediatric/labelchange.htm>>, [Acesso em 2006].

porque decalcadas de estudos em adultos, desadequadas em crianças) e alterações de segurança. Foram efectuadas alterações de informação pediátrica em 114 medicamentos, até Julho de 2006 (Tabela 3.2).

RELATÓRIOS DE SEGURANÇA, DECORRENTES DA “EXCLUSIVIDADE PEDIÁTRICA”¹³

Listagem dos medicamentos com “Exclusividade Pediátrica” que tiveram notificações de reacções adversas, apresentadas ao Comité de Aconselhamento Pediátrico (*Pediatric Advisory Committee*). Em Setembro de 2006 encontravam-se 54 medicamentos nesta lista (Tabela 3.2).

RESUMOS DE ESTUDOS PEDIÁTRICOS: MÉDICOS E DE FARMACOLOGIA CLÍNICA¹⁴

Listagem de revisões médicas e de farmacologia clínica, relativa aos ensaios pediátricos efectuados, organizada por substância activa/marca comercial. Estão incluídas nesta listagem 65 revisões sumárias de dados médicos e farmacológicos (dados actualizados em 14 Setembro de 2006) (Tabela 3.2).

Tabela 3.2: Resumo dos valores relativos a alguns exemplos de listagens de medicamentos com interesse em pediatria, publicadas pela FDA

Listagem	Data de Actualização	Valores
Substâncias activas com “Exclusividade Pediátrica”	06/2006	120 SA 126 M
Substâncias activas com “Pedido escrito” – FDAMA	06/2006	278 PE
Substâncias activas com “Pedido escrito” – BPCA	08/2006	17 PE
Medicamentos aprovados, com necessidade de informação pediátrica (“The List”)	04/2006	61 SA
Alterações na informação pediátrica, decorrentes da “Exclusividade Pediátrica”	07/2006	114 M
Relatórios de Segurança, decorrentes da “Exclusividade Pediátrica”	09/2006	54 M
Resumos de estudos pediátricos: Médicos e de farmacologia clínica	09/2006	65

SA = Substância Activa; M = Medicamentos; PE = Pedido escrito

¹³ Safety Reporting, < <http://www.fda.gov/oc/opt/pediatricsafety.html>>, [Acesso em 2006].

¹⁴ Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews, < <http://www.fda.gov/cder/pediatric/Summaryreview.htm>> [Acesso em 2006].

3.1.9 CONCLUSÃO

Em conclusão, poderemos dizer que a exclusividade pediátrica e a regra pediátrica forneceram às companhias farmacêuticas incentivos substanciais, de forma a incluir estudos pediátricos no seu calendário de investigação e desenvolvimento de um novo medicamento. Esta combinação de incentivos e obrigações teve sucesso na estimulação do desenvolvimento de medicamentos para uso pediátrico.

Os incentivos á investigação foram significativos e os ensaios pediátricos têm sido efectuados. A nova legislação teve um impacto muito positivo, no desenvolvimento de terapêuticas para crianças.

Apesar do balanço global ser positivo, a industria farmacêutica tem centrado a sua investigação pediátrica nos EUA, em medicamentos com maior interesse comercial, persistindo ainda algumas lacunas em relação a áreas terapêuticas com maior necessidade em termos clínicos (Jong *et al.* 2001b).

O programa de exclusividade pediátrica tem tido o sucesso antecipado no aumento de ensaios clínicos em crianças. No entanto, a publicação dos resultados decorrentes destes estudos (especialmente na literatura científica) é limitada, conforme se prova pelas conclusões do estudo de coorte de Benjamin *et al.* (2006): menos de metade dos estudos pediátricos submetidos à FDA (entre 1998 e 2004) para obtenção de “Exclusividade Pediátrica”, não teriam sido publicados em revistas com arbitragem. Os autores sugerem que esta omissão na publicação dos resultados, pode constituir um problema de saúde, em virtude das revistas científicas serem normalmente a via de disseminação de informação, entre os pediatras.

A informação pediátrica produzida por estas iniciativas encontra-se parcialmente acessível, permitindo uma aprendizagem com o exemplo americano, sendo no entanto necessário aferir quanto à relevância dos medicamentos estudados na população europeia.

3.2 INICIATIVAS REGULAMENTARES NA UNIÃO EUROPEIA

A situação insatisfatória em relação ao tratamento terapêutico nas crianças é conhecida há décadas. Esta é uma causa real das preocupações em saúde pública, relacionadas com a população pediátrica. As iniciativas pediátricas nos Estados Unidos, serviram de exemplo à criação de um “ambiente” de exclusividade na Europa, nesta temática dos medicamentos pediátricos. As iniciativas regulamentares que incentivam ao estudo de medicamentos para crianças, derivam de uma necessidade em saúde pública.

A União Europeia chegou finalmente à conclusão que as crianças constituem um grupo particularmente vulnerável, que apresenta diferenças em relação aos adultos, quer de desenvolvimento, quer de natureza fisiológica e psicológica, o que torna importante que beneficie de uma investigação centrada na sua idade e desenvolvimento. Desta forma, reconheceu que a pesquisa relacionada com medicamentos especificamente adaptados à idade e à fase de desenvolvimento das crianças, deve ser encorajada e enquadrada em termos legislativos.

As iniciativas europeias para melhorar a situação insatisfatória dos medicamentos para crianças, foram iniciadas há quase uma década (Tabela 3.3).

Em 1997 a Comissão Europeia organizou uma mesa redonda para discutir a necessidade de melhorar a informação e conhecimento, a nível europeu, acerca dos medicamentos para crianças. Esta reunião decorreu em Londres, na Agência Europeia de Medicamentos (“European Agency for the Evaluation of Medicinal Products” - EMEA), e incluiu peritos de todos os Estados Membros. Os participantes nesta reunião concluíram que havia uma necessidade de apoio legislativo, a nível europeu, para conceder incentivos à investigação e estudo de medicamentos em crianças (EMEA, 2006).

Em 14 de Dezembro de 2000, o Conselho Europeu de Ministros da Saúde aprovou uma resolução – Resolução do Conselho – sobre medicamentos pediátricos, de forma a incentivar os ensaios clínicos em crianças. Neste documento convida a Comissão Europeia a elaborar propostas adequadas para garantir que os novos medicamentos, bem como os já existentes, se adaptem às necessidades específicas da população pediátrica (EMEA 2006a).

Em Novembro de 2001, o Comité Farmacêutico da Comissão Europeia discutiu esta problemática dos medicamentos pediátricos, levando à génese do documento de consulta “Better Medicines for Children – proposed regulatory actions in paediatric medicinal products”, publicado pela Comissão Europeia em Fevereiro de 2002 (CE 2002a). Este documento constitui o primeiro passo da Comissão Europeia, na resolução da situação insatisfatória relativa aos medicamentos pediátricos, conforme solicitado pelo Conselho Europeu de Ministros da Saúde em Dezembro de 2000 (EMA 2006a).

Foram recebidos mais de 60 comentários a este documento de consulta, que a Comissão Europeia incorporou num outro documento que denominou “Reflection Paper” (CE 2002b). Após investigação intensiva, a par com o actual enquadramento legislativo para a autorização de introdução de medicamentos no mercado europeu, a Comissão Europeia tendo como base o documento de consulta de 2002, e os comentários recebidos, elaborou uma proposta de regulamentação dos medicamentos pediátricos, que só foi submetida a consulta dois anos mais tarde, em Março de 2004. De facto, devido à obrigação da Comissão Europeia cumprir o estabelecido no normativo relativo a boas práticas regulamentares – “*Better Regulation for Europe*”¹⁵ – em 2003 foi iniciado um exaustivo processo de “Avaliação do Impacto” desta proposta regulamentar (“*Extended Impact Assessment*”) ¹⁶ ao nível social, económico e ambiental. O objectivo consistia em avaliar os efeitos da legislação proposta, sobre as crianças, as suas famílias, a indústria, os profissionais de saúde e os governos nacionais dos Estados Membros. As partes interessadas foram exaustivamente consultadas sobre a proposta. A avaliação de impacto, com base em dados recolhidos por um estudo realizado por um contratante independente, inclui informações pormenorizadas sobre as consultas realizadas pela Comissão.

O processo legislativo só foi iniciado após a elaboração do referido relatório de avaliação do impacto. Devido ao tipo de auscultação mais demorado – procedimento completo de co-decisão, com o referido “relatório de avaliação do impacto” enviado à

¹⁵ Commission's Better Regulation Action Plan (com(2002)278)

¹⁶ *Extended Impact Assessment on Draft European Parliament and Council Regulation (EC) on medicinal products for paediatric use – DG Enterprise, September 2004,*

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/paediatrics/docs/extended_impact_assessment_final_3_september.pdf
[Acesso em 2006]

Comissão e ao Parlamento europeus para consulta – este processo de avaliação só foi terminado no primeiro trimestre de 2004.

No dia 8 de Março de 2004, a Comissão Europeia publicou um documento de consulta, relativo a uma proposta de Regulamento para Medicamentos de uso pediátrico: “Commission consultation on a draft proposal for a European Parliament and Council Regulation (EC) on medicinal products for paediatric use”.

Em 29 de Setembro de 2004, após o período de consulta, a Comissão Europeia aprovou a primeira “Proposta de Regulamentação relativa a medicamentos para uso pediátrico” (CE 2004) juntamente com um memorando e o Relatório de avaliação de Impacto. Após a votação desta proposta no plenário do Parlamento Europeu, em 7 de Setembro de 2005, a Comissão Europeia considerou as alterações do Parlamento Europeu, numa nova Proposta Modificada do regulamento, aprovada em 10 de Novembro de 2005 (Proposta de Regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a medicamentos de uso pediátrico) (CE 2005).

O Conselho Europeu de Ministros da Saúde chegou a acordo político, em relação a esta proposta modificada, a 9 de Dezembro de 2005. Esta proposta modificada do “Regulamento relativo a medicamentos para uso pediátrico”, voltou novamente ao Parlamento Europeu, para uma segunda auscultação.

Em 13 de Março de 2006, a Comissão Europeia publicou uma comunicação relativa a uma posição semelhante à do Conselho (consultado entretanto), com o objectivo de adoptar a Proposta de Regulamento de medicamentos de uso pediátrico (CE 2006a).

No dia 1 de Junho de 2006, celebrado como o “Dia Mundial da Criança”, a União Europeia chega a um acordo final, com a aprovação pelo Parlamento Europeu, após segunda leitura, da “Resolução legislativa do Parlamento Europeu referente à posição comum adoptada pelo Conselho tendo em vista a adopção do regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) nº 1768/92, a Directiva 2001/20/CE, a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) nº 726/2004” (CE 2006b). A Comissão Europeia, em 19 de Julho de 2006, publicou a sua opinião positiva em relação ao Regulamento aprovado pelo Parlamento Europeu, na forma de uma posição comum (CE 2006c).

Este processo legislativo foi finalizado ainda em 2006, com a publicação do “Regulamento (CE) Nº 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) nº 1768/92, a

Directiva 2001/20/CE, a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) nº 726/2004” (CE 2006d) de 12 de Dezembro de 2006, tendo entrado em vigor no dia 26 de Janeiro de 2007, sendo esta legislação de aplicação imediata em todos os Estados Membros.

Tabela 3.3: Cronologia de acontecimentos relacionados com Medicamentos Pediátricos na Europa – Historial das Iniciativas Regulamentares

Data	Acontecimento
Dezembro 1997	Reunião de peritos da EMEA e CE: necessidade de suporte legislativo europeu, para incentivar a investigação e estudo de medicamentos em crianças.
Dezembro 2000	Resolução do Conselho Europeu de Ministros da Saúde: convite à CE para elaborar propostas para melhorar a situação dos medicamentos pediátricos.
Novembro 2001	Reunião do Comité Farmacêutico da CE: génese do documento de consulta da Comissão Europeia relativo a Medicamentos para Crianças (CE 2002a)
Fevereiro 2002	CE publica “Better Medicines for Children – proposed regulatory actions in paediatric medicinal products” (CE 2002a)
Junho 2002	CE publica “Reflection Paper on Better Medicines for Children”: documento que integra os comentários recebidos durante a consulta (CE 2002b).
Setembro 2004	CE aprova a primeira “Proposta de Regulamento”: “Proposal for a Regulation (...) on medicinal products for paediatric use”. (CE 2004)
Novembro 2005	CE aprova a “Proposta Alterada de Regulamento”: após a votação do Parlamento Europeu, em Setembro 2005 (CE 2005)
Março 2006	CE publica “Commission Communication regarding the Council Common Position on the paediatric regulation”: opinião positiva às alterações do Regulamento (CE 2006a)
Junho 2006	Parlamento Europeu aprova o “Regulation of the European Parliament and of the Council on medicinal products for paediatric use”: Regulamento Europeu de Medicamentos para Uso Pediátrico – REMUP (CE 2006b)
Julho 2006	CE publica “Commission opinion on the EP amendments to the common position”: opinião positiva ao REMUP (CE 2006c)
Dezembro 2006	Regulamento (CE) nº 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) nº 1768/92, a Directiva 2001/20/CE, a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) nº 726/2004 (CE 2006d)

3.2.1 INICIATIVAS NAS AGÊNCIAS REGULAMENTARES EUROPEIAS

FRANÇA – AFSSAPS

“As crianças são esquecidas quando se trata de medicamentos”, era o protesto indignado dos membros das associações de doentes, dos grupos de trabalho de médicos e farmacêuticos, em Paris, em Outubro de 2000. Nesta data, 70% dos medicamentos prescritos em França para uso pediátrico, não tinham sido objecto de qualquer estudo em crianças.

Durante a Presidência Francesa da UE, em 2000, foi lançado um apelo para que os medicamentos pediátricos fossem considerados prioridade europeia. Foi elaborado um memorando sobre a problemática dos medicamentos pediátricos, mencionando alguns incentivos como a “extensão do período de protecção de patente para o medicamento” e “exclusividade comercial para as primeiras formulações pediátricas, com ensaios clínicos em pediatria”.

Esta preocupação deu origem à denominada actualmente “experiência francesa”. Trata-se de um procedimento desenvolvido no âmbito da Agência Francesa de Avaliação de Medicamentos (AFSSAPS), ao criar em 2000 o Departamento de Medicamentos Pediátricos (Cellule “médicaments pédiatriques”) e o Comité de Peritos em Pediatria (“Comité d'orientation pédiatrique” – COP)¹⁷

Entre as suas diferentes actividades destaca-se um levantamento, elaborado por área terapêutica, dos medicamentos com interesse em pediatria existentes no mercado francês, e quais os estudos necessários para a sua adequação a esta população.

O procedimento incluía um inventário das necessidades pediátricas, com o objectivo de obter mais dados em pediatria, formulações mais adaptadas e melhorar a informação dos medicamentos, para os diferentes grupos etários.

Este levantamento foi efectuado em tabelas-sumário, por área terapêutica, onde a informação relativa a cada substância activa se encontrava organizada conforme exemplificado na Tabela 3.4.

¹⁷ <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/1/grtrav/enfants/indped.htm>, [Acesso em 2006]

Tabela 3.4: Procedimento do Inventário das necessidades pediátricas em França (Fonte: AFSSAPS)

Substância	Substância Activa (DCI)
Estatuto / Apresentação	<ul style="list-style-type: none"> - Preparação extemporânea - Medicamento com AIM - Informações pediátrica no RCM
Indicação Terapêutica	Indicação (ou considerada de potencial interesse) na criança
Prática clínica e dados que a sustentam	<ul style="list-style-type: none"> - Posologia (por grupo etário) - Monitorização (segurança, eficácia)
Necessidades (de acordo com os profissionais de saúde)	<ul style="list-style-type: none"> - Forma farmacêutica - Dados adicionais - Farmacocinética - Segurança
Conclusões do Comité de Peritos em Pediatria (COP)	<ul style="list-style-type: none"> - Formulação farmacêutica - Necessidade de dados clínicos ou farmacocinéticos adicionais - Dados adicionais com potencial interesse

Este levantamento de necessidades em pediatria é ainda actualmente desenvolvido pela AFSSAPS, tendo cobertas 9 áreas terapêuticas¹⁸:

1. Cardiovascular
2. Antiretroviral
3. Analgesia e anestesia
4. Oncologia e hematologia
5. Gastreenterologia
6. Imunosupressão
7. Neurologia
8. Psiquiatria
9. Reumatologia

¹⁸ <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/1/grtrav/enfants/indped.htm>, [Acesso em 2006]

REINO UNIDO – MHRA

Outras iniciativas desenvolvidas desde 2000, pela Agência regulamentar do Reino Unido (“The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency” - MHRA), tentaram garantir que a indústria farmacêutica empreendesse as acções necessárias para a autorização de medicamentos pediátricos seguros e eficazes, bem como a monitorização da sua segurança na fase de pós-comercialização.

O Comité de Segurança dos Medicamentos (“*Committee on Safety of Medicines*”) desta agência, criou em Julho de 2004 um grupo de trabalho dedicado aos problemas dos medicamentos para uso pediátrico (MHRA – “Department of Health Strategy on Medicines for Children”)¹⁹

A estratégia adoptada por esta agência, em relação a medicamentos pediátricos, incluía:

- Aconselhamento regulamentar
- Vigilância e monitorização
- Apresentação voluntária de resultados de ensaios em pediatria, com consequente alteração na informação dos medicamentos
- Relatórios de avaliação, dos resultados pediátricos apresentados
- Base de dados de investigação em pediatria

AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS – EMEA

Em Maio de 2001 foi criado na Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA), o “*Ad Hoc Expert Group on Paediatrics*”. Este grupo de trabalho do Comité de Medicamentos de Uso Humano (“*Committee for Medicinal Products for Human Use*” - CHMP) foi criado com o objectivo de desenvolver orientações (fundamentadas cientificamente) relativas à utilização racional de medicamentos em pediatria.

Este pequeno grupo pretendia emitir orientações acerca de (EMA 2004):

- Informação pediátrica para os profissionais de saúde e para o público
- Problemas gerais da especificidade em pediatria
- Definir estratégias para difundir a informação pediátrica

Em Julho de 2001, este grupo transformou-se no Paediatric Expert Group (PEG): comité científico com o objectivo de emitir opiniões científicas acerca de

¹⁹ http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=132, [Acesso em 2006]

medicamentos para utilização em pediatria, na tentativa de melhorar a situação existente relativa à utilização de medicamentos sem indicação ou não aprovados para esta população.

Os objectivos deste grupo são os seguintes (EMA 2004):

- Obtenção de informação acerca dos medicamentos utilizados frequentemente em pediatria, bem como outras indicações onde existam necessidades terapêuticas, de forma a desenvolver “boas práticas de utilização” dos medicamentos nesta população
- Aconselhamento aos comités da EMA e à indústria farmacêutica acerca do desenvolvimento pediátrico, para medicamentos autorizados e não autorizados
- Definição das formas e meios para tornar acessível, aos profissionais de saúde e público em geral, informação acerca dos medicamentos pediátricos

Composto por membros pertencentes à “Lista de Peritos Europeus”²⁰, este grupo possui perícia científica relacionada com o uso pediátrico e desenvolvimento de medicamentos, bem como conhecimentos científicos em desenvolvimento galénico de formulações farmacêuticas, farmacocinética, toxicologia e farmacologia pediátrica.

Os seus membros representam áreas directamente relacionadas com a realidade pediátrica (ex. neonatologia, infecciologia, medicina na adolescência), ou outras também importantes nesta área (metodologia de ensaios clínicos em pediatria e farmacovigilância pediátricas). Este grupo tenta criar um esforço conjunto (científico e regulamentar) ao nível europeu para melhorar a situação dos medicamentos pediátricos. A sua acção é dirigida especialmente para os medicamentos já autorizados, bastante utilizados e necessários nas crianças, em que a informação pediátrica publicada, disponível e reconhecida por peritos, não se encontra reflectida nos seus RCM.

Um dos objectivos deste grupo é o estabelecimento de prioridades, por diferentes áreas terapêuticas ou patologias em crianças, em termos de necessidade de informação acerca do uso pediátrico ou formulações pediátricas de medicamentos, nas doenças mais frequentes neste grupo etário. A avaliação é feita com base na

²⁰ *European Experts List* – Lista de peritos nas diversas áreas científicas, das 25 agências nacionais. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/aboutus/ExpertSur.pdf>, [Acesso em 2006].

mesma metodologia desenvolvida pela Agência Regulamentar Francesa (referida anteriormente), sendo apoiada em dados da medicina baseada na evidência²¹.

Actualmente, o PEG tem identificadas as necessidades em pediatria, numa perspectiva europeia, para 11 áreas terapêuticas:

1. Anestesiologia

EMA/405166/06 List of paediatric needs - Anaesthesiology (Out. 2006)

2. Asma

EMA/439727/06 List of paediatric needs - Asthma and other obstructive chronic lung diseases (Out. 2006)

3. Cardiologia

EMA/CHMP/327847/05 Assessment of the Paediatric Needs Cardiovascular Products (Out. 2005)

4. Quimioterapia

EMA/CHMP/366844/05 Assessment of the Paediatric Needs Chemotherapy Products (Part I) (Nov. 2005)

EMA/CHMP/224696/06 Assessment of the Paediatric Needs Chemotherapy Products (Part II)- Supportive Therapy (Jun. 2006)

5. Diabetes

EMA/224688/06 Assessment of Paediatric Needs Diabetes Type I and II (Jun. 2006)

6. Epilepsia

EMA/CHMP/405911/05 Assessment for the Paediatric Needs – Epilepsy (Dez. 2005)

7. Infecciologia

EMA/435350/06 List of paediatric needs - Antiinfectious therapy with focus on antimycotics, antivirals (except HIV) (Out. 2006)

8. Imunologia

EMA/CHMP/405908/05 Assessment for the Paediatric Needs – Immunology (Dez. 2005)

9. Enxaqueca

EMA/224515/06 Assessment of Paediatric Needs Migraine (Jun. 2006)

10. Reumatologia

EMA/CHMP/234105/2005 Assessment of the Paediatric Needs Rheumatology (Jun. 2006)

11. Dor

EMA/CHMP/18922/05 Assessment of the Paediatric Needs Pain (Jun. 2005)

²¹ EMA/175192/04 EMA/PEG Procedure for Identifying Paediatric Needs, June 2005, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/peg/17519205en.pdf>, [Acesso em 2006].

Através do PEG, a EMEA solicita aos detentores das AIM obtidas por procedimento centralizado que submetam voluntariamente dados pediátricos adicionais, que não tenham sido ainda submetidos (“EMA/157537/2005 - Guidance to marketing authorisation holders for the provision of additional paediatric data not yet submitted to the EMA”)²². Os dados solicitados referem-se a resultados de eficácia (ensaios clínicos e não – clínicos) relacionados com o uso pediátrico. Esta norma orientadora esclarece os detentores de AIM quanto ao tipo de dados, calendários de submissão e formato dos mesmos, estabelecendo um procedimento de “*Follow Up*” para a sua avaliação. O objectivo é recolher informação que já tenha sido submetida a outras agências regulamentares, nomeadamente nos EUA, ou que já tenha sido publicada, mas não submetida à EMEA.

Ao longo dos seus 5 anos de existência, este grupo dedicou-se também ao desenvolvimento de normas orientadoras, para facilitar o desenvolvimento de medicamentos para crianças:

- EMA/181377/06 Concept Paper on the Impact of Brain Immaturity when investigating medicinal products intended for Neonatal use
- EMA/CHMP/PEG/114218/06 Concept Paper on the Impact of Lung and heart Immaturity when investigating medicinal products intended for Neonatal use
- EMA/CHMP/PEG/194605/05 Concept Paper on the Impact of Liver Immaturity when investigating medicinal products intended for Neonatal use
- EMA/196218/05 Note of Explanation to accompany publication of Reflection Paper on Formulations of Choice for the Paediatric Population (EMA/CHMP/PEG/194810/2005)
- EMA/CHMP/PEG/194810/2005 Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population
- CPMP/PEG/35132/03 Discussion Paper on the Impact of Renal Immaturity when Investigating Medicinal Products Intended for Paediatric Use

Recentemente este grupo publicou uma “Lista de Prioridades” de âmbito europeu, para estudos em medicamentos sem protecção de patente.²³

²² EMA/157537/2005 - Guidance to marketing authorisation holders for the provision of additional paediatric data not yet submitted to the EMA”, Maio 2005, < <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/peg/15753705en.pdf>>, [Acesso em 2006].

²³ EMA/496777/06 Priority-list of off-patent medicinal products for paediatric studies, Dezembro 2006, < <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/peg/49677706en.pdf>>, [Acesso em 2006].

HEADS OF AGENCIES

Na reunião de 30 de Novembro de 2004 dos directores das agências regulamentares europeias (*"Heads of Agencies"*) foi aprovada uma proposta de partilha de esforços na avaliação dos dados relativos a ensaios pediátricos efectuados nos medicamentos aprovados por procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Nacional²⁴, e que ainda não tenham sido submetidos às agências regulamentares europeias (*"Worksharing project on paediatric data"*)²⁵. O objectivo é harmonizar a informação relativa a medicamentos de uso pediátrico, nos seus RCM, em todos os Estados Membros.

Este procedimento foi aprovado em Julho de 2005, pelo Grupo de Facilitação do procedimento de Reconhecimento Mútuo (MRFG), e refere-se a recomendações para avaliação destes dados pediátricos. (*"EU Work Sharing Procedure in the Assessment of paediatric data"*)²⁶. Estas "Boas Práticas" apresentam-se no documento *"Best Practice Guide for the preparation of the Public Assessment Report in the EU Work sharing project for the assessment of paediatric data"*²⁷.

Os elementos principais deste procedimento são:

- Submissão pelo detentor de AIM de dados de qualidade, segurança e eficácia e farmacovigilância, relevantes para a avaliação pediátrica do medicamento, bem como uma proposta de RCM, caso a sua informação seja alterada.
- Elaboração de um relatório de avaliação dos dados submetidos pelos detentores das AIM, por dois Estados Membros, sendo disponibilizados aos restantes Estados Membros.
- Os medicamentos serão identificados em "fases" de avaliação, organizados por substância activa (as listas serão aprovadas em reunião do grupo).

Após conclusão do procedimento, será tornado público um Relatório de Avaliação, na página dos *"Heads of Medicines Agencies"*.

²⁴ Procedimento nacional de AIM: permite a autorização de introdução de um medicamento no mercado em Portugal.

Procedimento de reconhecimento mútuo de AIM: permite o reconhecimento noutro Estado membro de uma AIM de um medicamento concedida em Portugal; ou o reconhecimento em Portugal de uma autorização de uma AIM de um medicamento concedida noutro Estado membro. (DL n° 176/06, 30 Agosto, Secção II, art. 40)

²⁵ <http://heads.medagencies.org/>

²⁶ Best Practice Guide EU work sharing project in the assessment of paediatric data, May 2006, <http://heads.medagencies.org/mrfg/docs/ped/BPG_WS_pediatric.pdf>, [Acesso em 2006].

²⁷ Best Practice Guide for the preparation of the Public Assessment Report in the EU Work sharing project for the assessment of paediatric data, June 2006, http://heads.medagencies.org/mrfg/docs/ped/BPG_WS_PAR_paediatric.pdf, [Acesso em 2006].

3.2.2 “BETTER MEDICINES FOR CHILDREN”

A Comissão Europeia lançou em 28 Fevereiro de 2002 um documento para consulta até 30 Abril de 2002 intitulado “Melhores medicamentos para Crianças” – “Better Medicines for Children: Proposed Regulatory Actions in Paediatric Medicinal Products” (CE 2002a).

Este documento teve como objectivo a melhoria das condições para a investigação clínica em pediatria na Europa e para desenvolver uma “excelência” europeia neste campo.

Esta proposta visa a melhoria da acessibilidade aos medicamentos adequados para crianças, garantindo que as crianças tenham os medicamentos que necessitam, nas doses correctas.

Propõe a realização de ensaios pediátricos adequados, nos novos medicamentos em desenvolvimento e nos existentes no mercado, bem como o desenvolvimento de formas farmacêuticas adequadas às crianças, facilitando o aconselhamento científico à indústria e criando incentivos à investigação (CE 2002a).

Realça ainda a necessidade de maior transparência e perícia regulamentar, ética e supervisão clínica, como forma de obter “melhores medicamentos para crianças”.

De entre os possíveis incentivos às companhias farmacêuticas, mencionadas neste documento, inclui-se a possibilidade de um maior período de protecção da propriedade intelectual²⁸. Este “certificado complementar de protecção” (CCP) destina-se a recompensar o trabalho de inovação nos novos medicamentos.

Propõe-se também um novo tipo de AIM que confira direitos de propriedade intelectual a novas utilizações ou indicações terapêuticas pediátricas, para medicamentos já existentes no mercado.

Para desenvolver o sistema proposto de incentivos e obrigações, os medicamentos foram divididos em 2 categorias, com diferentes propostas regulamentares:

- Medicamentos cobertos por patente ou certificado complementar de protecção (Tabela 3.5)
- Medicamentos sem patente ou certificado complementar de protecção (Tabela 3.6)

²⁸ Artigo 13 do Regulamento do Conselho N° 1768/92, de 18 de Junho

Tabela 3.5: Pontos-chave do documento de consulta “Better Medicines for Children: Proposed Regulatory Actions in Paediatric Medicinal Products” – para medicamentos de uso pediátrico cobertos por patente ou certificado complementar de protecção (CE 2002a)

Obrigação de submissão do “plano de investigação pediátrica” (PIP)
Criação do Comit� Pediatrico, que aprova o PIP
Criação de uma Base de dados dos ensaios conduzidos de acordo com o PIP e publicação dos dados
Incentivos � investigação, desenvolvimento e comercialização de medicamentos para uso pediátrico, com a extensão do período de protecção de patente, para medicamentos que cumpram e finalizem o PIP
Requerimento de plano de seguimento a longo prazo das reacções adversas do medicamento
Acesso simplificado ao Procedimento Centralizado de avaliação de medicamentos, para medicamentos que cumpram e finalizem o PIP
Criação duma Rede Europeia – através do Comit� Pediatrico – com perícia específica em ensaios clínicos na população pediátrica

Tabela 3.6: Pontos-chave do documento de consulta “Better Medicines for Children: Proposed Regulatory Actions in Paediatric Medicinal Products” – para medicamentos de uso pediátrico sem patente ou certificado complementar de protecção (CE 2002a)

Instituição de um fundo para estudos pediátricos
Criação de uma nova categoria de “AIM Pediátrica” (“ <i>Paediatric Marketing Authorisation</i> ”) para medicamentos especificamente autorizados para crianças, com protecção de dados por 5 anos e inclusão da letra “P” no rótulo, após o nome de marca
Acesso simplificado ao Procedimento comunitário Centralizado de avaliação de medicamentos

Os objectivos para encorajar o desenvolvimento de medicamentos para crianças propostos no documento “Better Medicines for Children: Proposed Regulatory Actions in Paediatric Medicinal Products” (CE 2002a), são os seguintes:

AUMENTAR A DISPONIBILIDADE E ACESSIBILIDADE DE MEDICAMENTOS AUTORIZADOS, ADEQUADOS ÀS NECESSIDADES DAS CRIANÇAS, NOS DIFERENTES GRUPOS ETÁRIOS

Obrigação legal de estudos pediátricos

É proposto como obrigação da indústria farmacêutica, efectuar estudos pediátricos em novos medicamentos, como requerimento para a obtenção de uma Autorização de Introdução no Mercado. Este “Plano de Investigação Pediátrico” (PIP) deveria incluir o tipo e duração dos ensaios propostos para demonstrar a qualidade, segurança e eficácia do medicamento na sub-população pediátrica. No caso em que se prove que o medicamento não será utilizado em crianças (por insegurança, ineficácia, inexistência da patologia nesta população ou por não constituir um benefício terapêutico significativo), poderá ser concedida uma isenção ou autorização para adiamento da apresentação dos estudos pediátricos, carecendo estas (previsivelmente) de parecer técnico acerca da justificação apresentada pelo requerente. Este procedimento tem um formato idêntico ao desenvolvido pela FDA com a criação da Regra Pediátrica, que requer de forma sistemática a apresentação destes estudos, na submissão de novos processos.

Financiamento publico

É também referido como desafio, a obtenção de informação pediátrica acerca de medicamentos “antigos” e sem protecção de patente, para os quais a indústria farmacêutica não tem incentivos (ou interesse) no desenvolvimento de formas adaptadas às necessidades pediátricas. Nestes casos, a resposta ao desafio poderá passar pela alocação de recursos financeiros específicos, na forma de fundo de investigação, combinado com um mecanismo de garantia de utilização, em áreas prioritárias para a saúde infantil europeia.

A proposta refere-se a à criação de um fundo independente, com origem em fundos da Comunidade Europeia ou de fontes de investigação nacionais.

ASSEGURAR QUE OS MECANISMOS DE FARMACOVIGILÂNCIA SÃO ADAPTADOS AOS DESAFIOS DA MONITORIZAÇÃO DE CASOS ESPECÍFICOS, DURANTE LONGOS PERÍODOS DE TEMPO.

A quantidade de reacções adversas notificadas em crianças é significativamente mais baixa, que as evidenciadas na prática clínica. Este facto deve-se à existência de uma grande utilização “off-label” em pediatria.

Nos casos particularmente preocupantes, deverá ser apresentado e implementado um programa de monitorização do risco e/ou a realização de estudos específicos de pós-comercialização, como condição da autorização de introdução no mercado.

EVITAR A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS PEDIÁTRICOS DESNECESSÁRIOS, PELA PUBLICAÇÃO DETALHADA DE ENSAIOS CLÍNICOS JÁ INICIADOS E MELHORIA NA PARTILHA DE INFORMAÇÃO.

A experiência norte americana proporcionou a realização de inúmeros estudos pediátricos, resultando num elevado número de informação pediátrica. A grande maioria destes estudos pediátricos, não foi apresentada na Europa (CE 2002a).

Se um ensaio clínico tiver sido realizado de acordo com as regras de “Boas Práticas Clínicas” (CE 2001), não é eticamente justificada a necessidade de repetição deste ensaio. Desta forma, qualquer estudo que tenha sido efectuado fora do espaço europeu, deveria ser utilizado para introduzir informações úteis ou contra-indicar utilizações pediátricas, nos medicamentos existentes no mercado europeu.

O documento propõe a pesquisa, recolha e compilação desta e outras informações relevantes, numa base de dados europeia central, de forma a assegurar que todas as crianças tenham igual acesso aos benefícios da experiência clínica.

Esta Base de Dados Europeia centralizaria informações relativas a ensaios clínicos relevantes em pediatria (ensaos iniciados com os “planos de avaliação pediátrica” submetidos), ou outros estudos pediátricos, bem como todos os medicamentos aprovados especificamente para crianças.

A transparência e partilha desta informação são necessárias na decisão de prioridades futuras, podendo ser complementadas com novas informações e resultados que venham a ser gerados pela futura legislação de medicamentos pediátricos.

ESTABELECEER UMA LISTA DE PRIORIDADES NA INVESTIGAÇÃO PEDIÁTRICA EM MEDICAMENTOS JÁ EXISTENTES NO MERCADO, DE ACORDO COM CRITÉRIOS DE NECESSIDADE EM SAÚDE PÚBLICA, PODENDO INCLUIR DIFERENTES CLASSES TERAPÊUTICAS.

Os Estados Membros deveriam compilar dados referentes à utilização dos medicamentos pediátricos, nos seus diferentes países, com o objectivo de identificar prioridades de investigação em pediatria.

DESENVOLVER AO NÍVEL EUROPEU, UM NORMATIVO DE “EXCELÊNCIA” NA INVESTIGAÇÃO, PELA CRIAÇÃO DE COMITÉS DE PERITOS EUROPEUS, E PROMOÇÃO DA CRIAÇÃO DE UMA REDE PEDIÁTRICA EUROPEIA PARA ELABORAÇÃO DE ESTUDOS PEDIÁTRICOS.

Uma das grandes vantagens que os EUA têm em relação à UE, na área do desenvolvimento dos ensaios clínicos, é o facto da existência de supervisão regulamentar durante a fase inicial de desenvolvimento do medicamento. Este facto contribui também para o desenvolvimento e manutenção de uma perícia regulamentar específica, nas diferentes áreas. Apesar do procedimento tradicional europeu ser menos intervencionista, o crescimento do aconselhamento científico no mercado europeu mostra claramente que a intervenção regulamentar numa fase inicial do processo, poderá ser frutífera. O desenvolvimento da pesquisa em pediatria, necessitará de peritos regulamentares e científicos, dedicados a esta área.

Rede Europeia de Peritos

Os estudos pediátricos para desenvolver ou adaptar medicamentos para crianças, necessitam de investigadores especialmente treinados e pediatras, trabalhando de forma adequada, para conseguir um nível de excelência elevado, em termos de protecção ética. O estabelecimento de uma rede pan-europeia destes especialistas iria ligar iniciativas nacionais em curso, associando as diferentes perícias através da Europa, facilitando a cooperação e evitando a duplicação de esforços.

Esta proposta legislativa sugere a criação na EMEA de um grupo de trabalho de peritos europeus, com representantes dos Estados Membros e associações de doentes. Este grupo (*“Pediatric Board”*) terá responsabilidades específicas no desenvolvimento e seguimento de terapêuticas pediátricas.

GARANTIR QUE SEJAM ALCANÇADOS OS MAIS ELEVADOS PADRÕES ÉTICOS - DIRECTIVA 2001/20/EC (CE 2001) - RELATIVAS ÀS BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS.

Em conclusão, o desafio inerente à proposta de 2002, da Comissão Europeia, é o de alcançar o equilíbrio adequado entre incentivos e obrigações regulamentares, como forma de assegurar que tanto os medicamentos existentes no mercado, como os novos medicamentos sejam convenientemente adaptados às necessidades da população pediátrica europeia. O objectivo final é a garantia de melhores e mais seguros medicamentos para todas as crianças (CE 2002a).

3.2.3 REGULAMENTO EUROPEU DE MEDICAMENTOS PARA USO PEDIÁTRICO – REMUP

Este regulamento foi primeiramente proposto pela Comissão Europeia em Setembro de 2004 (CE 2004), tendo sido aprovado pelo Parlamento Europeu em Junho de 2006 (CE 2006b), após um longo processo legislativo, com alterações decorrentes das consultas efectuadas aos diferentes órgãos europeus: Conselho, Parlamento e Comissão. Foi definitivamente aprovado em 12 de Dezembro de 2006 (CE 2006d).

O “Regulamento CE nº 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n.º 1768/92, a Directiva 2001/20/CE, a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004” (CE 2006d) – que denominaremos simplificadaamente “Regulamento” ou “REMUP” – pretende estimular o desenvolvimento do medicamentos para uso pediátrico, através da criação de um quadro mais claro, assertivo e realista, sendo os seus objectivos coincidentes com a proposta de regulamentação anteriormente descrita (“Better Medicines for Children”).

O REMUP assenta na experiência adquirida com o actual quadro regulamentar comunitário em matéria de medicamentos, bem como com os requisitos e incentivos aplicáveis aos medicamentos pediátricos nos EUA.

O objectivo geral deste Regulamento consiste em melhorar a saúde das crianças da Europa através da garantia de que os medicamentos para uso pediátrico sejam objecto de investigação de elevada qualidade, do desenvolvimento e autorização de medicamentos para uso pediátrico e da melhoria da informação disponível relativa à utilização de medicamentos destinados especificamente às crianças.

Para isso, o Regulamento combina obrigações e medidas de incentivo (Tabela 3.7).

A criação de um sistema de obrigações, recompensas e incentivos revela-se necessária para atingir os referidos objectivos do Regulamento.

A natureza exacta das obrigações, das recompensas e dos incentivos deve ter em conta o estatuto de cada medicamento em questão. O Regulamento destinar-se-á a todos os medicamentos de que a população em idade pediátrica possa necessitar, pelo que o seu âmbito de aplicação deverá abranger os medicamentos em fase de desenvolvimento e ainda sem autorização, os medicamentos autorizados ainda protegidos por direitos de propriedade intelectual e os medicamentos autorizados que já não estejam protegidos por direitos de propriedade intelectual (CE 2006d).

Tabela 3.7: Elementos-chave do Regulamento (CE) nº 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a Medicamentos para Uso Pediátrico – REMUP (CE 2006d)

Criação do Comité Pediátrico (“Paediatric Committee”), no âmbito da EMEA
Obrigação de submissão do “plano de investigação pediátrica” (PIP) para os medicamentos inovadores e/ou comercializados, com protecção de patente ou CCP.
Extensão por um período de 6 meses do “certificado complementar de protecção” (CCP), caso a informação obtida através do PIP, venha a ser incorporada no RCM, para medicamentos inovadores e/ou comercializados, com protecção de patente ou CCP.
Extensão por um período de 2 anos da exclusividade de mercado para os medicamentos órfãos (actualmente com 10 anos), caso a informação obtida através do PIP finalizado, venha a ser incorporada no RCM.
Nova categoria de AIM para medicamentos sem protecção de patente ou CCP, chamada “AIM para uso pediátrico – AIMUP” (“Paediatric Use Marketing Authorisation”- PUMA), associada a um período de 10 anos de protecção de dados e comercialização, identificada com um símbolo específico.
Acesso privilegiado ao Procedimento Centralizado, para obtenção da AIMUP, com obrigação de comercialização no prazo de 2 anos. Possibilidade de aconselhamento científico gratuito.
Melhoria da Informação Pediátrica: Base de Dados Europeia relativa a ensaios clínicos pediátricos; Rede europeia de centros de estudos em pediatria; Inventário dos usos actuais dos medicamentos em pediatria; Apresentação de dados pediátricos existentes e Inventário das necessidades terapêuticas em pediatria, para estabelecer prioridades de investigação
Estudos de p�s-comercialização adequados: eficácia e segurança. Reforço da farmacovigilância.

O enquadramento regulamentar criado por este documento, pretende fazer cumprir os objectivos gerais descritos anteriormente, propondo a aplicação de medidas. Estas medidas constituem os principais elementos do Regulamento, os quais serão brevemente abordados.

O COMIT  PEDIÁTRICO

Será criado na EMEA um comit  científico – Comit  Pediátrico – com conhecimentos e competência em matéria de desenvolvimento e avaliação de todos os aspectos dos medicamentos pediátricos. O Comit  Pediátrico deve ter como responsabilidade fundamental a avaliação e aprovação dos planos de investigação pediátrica (PIP), e do respectivo sistema de isenções e diferimentos, devendo ainda assumir um papel essencial no quadro das diversas medidas de apoio previstas no Regulamento.

Este Comit  deve pronunciar-se sobre cada dossier submetido para AIM, na sua (possível) utilização pediátrica. Será a pedra angular de todo o sistema proposto,

nomeadamente através do acompanhamento da realização dos “Planos de Investigação Pediátrica” (PIP) em parceria com os requerentes.

A sua composição será determinada pelos recursos científicos dos Estados Membros, bem como por peritos designados pelo Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) e representantes da Comissão. A composição final do Comité Pediátrico deve abranger os domínios científicos pertinentes na avaliação e desenvolvimento de medicamentos para uso pediátrico e incluir, no mínimo: desenvolvimento farmacêutico, medicina pediátrica e medicina geral, farmácia pediátrica, farmacologia pediátrica, investigação pediátrica, farmacovigilância, ética e saúde pública. Os seus membros não deverão ter interesses (financeiros ou outros) na indústria farmacêutica, que possam afectar a sua imparcialidade; deverão comprometer-se a agir no interesse público e de uma forma independente.

O Comité Pediátrico deverá ser criado até 26 de Julho de 2007.

PLANO DE INVESTIGAÇÃO PEDIÁTRICA (PIP)

Uma das medidas fundamentais do Regulamento consiste num novo requisito à AIM, sendo obrigatória a apresentação do “Plano de Investigação Pediátrica” (PIP), que será avaliado e aprovado pelo Comité Pediátrico. O PIP é um programa de investigação e desenvolvimento que visa garantir a produção dos dados necessários para determinar os termos em que um medicamento pode ser autorizado para tratar a população pediátrica.

Este requisito fundamental foi incluído a fim de garantir que a preparação de medicamentos pediátricos tenha por base as necessidades terapêuticas das crianças. O PIP constituirá o documento de referência em relação ao qual se determinará o cumprimento da obrigação para com as necessidades da população pediátrica.

Os resultados de todos os estudos realizados em conformidade com o PIP aprovado, deverão ser apresentados no momento do pedido de AIM, salvo se existir uma isenção ou um diferimento. As isenções aplicam-se nos casos em que os medicamentos não se adequam a crianças, nem são necessários para o seu tratamento. Desta forma, pretende-se evitar a realização de estudos desnecessários em crianças. O Comité Pediátrico procederá à elaboração de listas de isenção de determinados medicamentos e de classes de medicamentos.

Isenção da apresentação do PIP (CE 2006d):

- Ineficácia ou ausência de segurança do medicamento ou da classe de medicamentos em questão para parte ou para toda a população em idade pediátrica
 - Patologia a que o medicamento/classe terapêutica se destina ocorre apenas na população adulta
 - Medicamento não apresenta um benefício terapêutico significativo em relação aos tratamentos pediátricos existentes.
-

Os diferimentos ou adiamentos do início ou conclusão dos estudos em crianças poderão justificar-se com base na recolha de dados de segurança, antes do início dos estudos em crianças. Por vezes, os estudos em crianças são mais adequados quando já existe alguma experiência prévia de utilização de um medicamento em adultos. Por outro lado, os estudos em crianças podem também prolongar-se por mais tempo do que o necessário para os estudos em adultos. As isenções e diferimentos podem aplicar-se ao conjunto da população em idade pediátrica, ou apenas a um subgrupo.

Se, após a decisão de aprovação do PIP, o requerente se deparar com dificuldades de aplicação que inviabilizem a realização do plano ou o tornem inadequado, pode propor ao Comité Pediátrico a introdução de alterações ou solicitar um diferimento ou uma isenção, fundamentando pormenorizadamente o seu pedido.

Ao avaliar o PIP, o Comité Pediátrico deve considerar dois princípios orientadores:

- Os estudos devem ser realizados apenas quando deles advenha um eventual benefício terapêutico para as crianças (para evitar a duplicação de estudos);
- A necessidade de realizar estudos com crianças não deve atrasar a autorização de medicamentos destinados a outros grupos da população (adultos p.e.).

O PIP deve indicar o calendário e as medidas propostas para avaliar a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento para todos os subgrupos destinatários da população pediátrica. Além disso, deve descrever quaisquer medidas com vista à adaptação da composição do medicamento para que a sua administração seja mais aceitável, fácil, segura ou eficaz para os diversos subgrupos da população pediátrica.

Os incentivos associados a um PIP aprovado e finalizado, devem apenas ter origem na investigação concluída após a entrada em vigor do Regulamento (Janeiro de 2007), de forma a evitar recompensar estudos pediátricos, que já deveriam ter sido apresentados às autoridades regulamentares. A obrigação de apresentação do PIP será aplicável a partir de 26 de Julho de 2008.

PROCEDIMENTOS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A proposta não altera os procedimentos de AIM estabelecidos na actual legislação farmacêutica. A avaliação da segurança, da qualidade e da eficácia dos medicamentos pediátricos e a concessão da AIM continuam a ser da responsabilidade das entidades competentes. No entanto, com o fim de aumentar a disponibilidade de medicamentos pediátricos na União Europeia, propõe-se que um pedido de AIM que inclua, no mínimo, uma indicação pediátrica (baseada nos resultados de um plano de investigação pediátrica aprovado) possa ser submetido através do procedimento centralizado comunitário.

Este acesso privilegiado ao procedimento comunitário centralizado, caracteriza-se pela submissão de um único pedido, uma única avaliação, uma única opinião científica e uma única autorização de introdução no mercado, válida e obrigatória em toda a União Europeia. Desta forma, espera-se conseguir uma maior rapidez na disponibilidade de informação relativa aos medicamentos pediátricos, sendo que essa informação será harmonizada em toda a União Europeia.

Quando um PIP tenha dado origem à autorização de uma indicação pediátrica de um medicamento já introduzido no mercado para outras indicações, o titular da autorização de introdução no mercado deve comercializar o medicamento (tendo em conta a informação pediátrica) no prazo de dois anos a contar da data de aprovação dessa indicação. Será criado um registo acessível ao público, dos prazos de introdução no mercado de produtos já existentes e recentemente autorizados com indicação pediátrica.

Por outro lado e no interesse da saúde pública, é necessário garantir a disponibilidade permanente de medicamentos seguros e eficazes, autorizados para indicações pediátricas. Assim, no caso em que um titular de AIM tencione suspender a comercialização de um medicamento para uma indicação pediátrica – tendo esse medicamento beneficiado de uma recompensa ou incentivo previstos no regulamento – o referido titular transferirá a AIM para terceiros (ou autorizará o acesso à sua documentação de AIM), por forma a que o medicamento continue no mercado.

AIM PARA USO PEDIÁTRICO – AIMUP: “THE PAEDIATRIC USE MARKETING AUTHORISATION” (PUMA)

Um dos incentivos para medicamentos que não estejam protegidos por direitos de propriedade intelectual, passa pela criação de um novo tipo de AIM para medicamentos de uso pediátrico: “Paediatric Use Marketing Authorisation” (PUMA).

Esta “Autorização de Introdução no Mercado para Uso Pediátrico” (AIMUP) poderá ser obtida através de qualquer dos procedimentos de AIM em vigor, mas destina-se apenas aos medicamentos desenvolvidos exclusivamente para administração à população em idade pediátrica. A AIMUP é uma AIM concedida a um medicamento que não esteja protegido por um certificado complementar de protecção²⁹ (CCP) ou por uma patente que dê direito à obtenção de um CCP, que abranja unicamente as indicações terapêuticas pertinentes para utilização nos grupos da população em idade pediátrica, como sejam a dosagem adequada, a forma farmacêutica ou a via de administração do medicamento. O pedido de AIMUP deve incluir os dados necessários para atestar a segurança, a qualidade e a eficácia para o grupo específico da população em idade pediátrica, recolhidos em conformidade com um PIP aprovado. Uma vez cumpridas as medidas constantes do PIP, tal facto deverá ser registado na AIM, passando então a constituir a referência, para as empresas poderem obter recompensas, em caso de cumprimento.

A AIMUP está associada a um período de 8 anos de protecção de dados e de 10 anos de protecção de comercialização, caso seja obtida pelo procedimento centralizado.

A denominação de um medicamento que seja objecto de uma AIMUP pode ser idêntica ao nome comercial do medicamento autorizado para uso em adultos. Desta forma, as empresas farmacêuticas poderão tirar partido do reconhecimento da marca do medicamento e, em simultâneo, usufruir da exclusividade dos dados inerente a uma nova autorização de introdução no mercado. A fim de distinguir os medicamentos autorizados para administração à população em idade pediátrica (objecto de AIMUP ou de indicação terapêutica pediátrica) e facilitar a sua prescrição, a sua rotulagem incluirá um símbolo. Este símbolo será escolhido pela Comissão Europeia, com base na recomendação do Comité Pediátrico, até 26 de Janeiro de 2008.

²⁹ Certificado complementar de protecção criado pelo Regulamento (CEE) n.º 1768/92, artº 13 – n.ºs 1 e 2 (JO L 182 de 2.7.1992, p. 1., com a última redacção que lhe foi dada pelo Acto de Adesão de 2003.)

PRORROGAÇÃO DO PRAZO DO CERTIFICADO COMPLEMENTAR DE PROTECÇÃO

Para os novos medicamentos e para os medicamentos protegidos por uma patente (ou por um certificado complementar de protecção), será concedida uma prorrogação de seis meses do certificado complementar de protecção, como medida de incentivo ao investimento da indústria farmacêutica, na área pediátrica.

Esta recompensa será concedida, no caso de todas seguintes condições se verificarem:

- Cumprimento integral de todas as medidas constantes do PIP aprovado;
- Autorização do medicamento em todos os Estados-Membros;
- Informação pertinente sobre o resultado dos estudos, devidamente incluída na informação disponível sobre o medicamento.

Será incluída na AIM do medicamento uma declaração atestando o cumprimento das referidas medidas. As empresas poderão, assim, apresentar a AIM aos institutos de patentes, que lhes concederão a prorrogação do CCP. A AIM deverá ser válida em todos os Estados-Membros, para evitar a obtenção de recompensas comunitárias sem que existam benefícios à escala comunitária para a saúde da população pediátrica.

Uma vez que esta recompensa é concedida por realizar estudos em crianças e não por demonstrar a segurança e a eficácia do medicamento junto das mesmas, a prorrogação deverá ser concedida, mesmo nos casos em que a indicação pediátrica não seja autorizada. Contudo, a fim de melhorar a informação disponível sobre o uso de medicamentos nos grupos da população em idade pediátrica, os dados pediátricos devem ser incluídos nas informações relativas ao medicamento autorizado.

Para evitar a acumulação de recompensas, não haverá prorrogação do CCP para os medicamentos que tenham tido qualquer outro tipo de exclusividade, para o mesmo uso pediátrico na UE.

PRORROGAÇÃO DA EXCLUSIVIDADE DE MERCADO DOS MEDICAMENTOS ÓRFÃOS

Ao abrigo do regulamento comunitário relativo aos medicamentos órfãos³⁰, os medicamentos que sejam designados medicamentos órfãos (indicados em “doenças raras”, com muito baixa prevalência – menos de 1 por 2000 doentes) beneficiam de

³⁰ Regulamento (CE) n.º 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de Dezembro de 1999, relativo aos medicamentos órfãos (JO L 18 de 22.1.2000, p. 1.)

um período de exclusividade de comercialização de dez anos, na altura da obtenção da AIM, com a indicação órfã.

O Regulamento estabelece para estes medicamentos, um incentivo na forma de prorrogação por dois anos, do período de duração da sua exclusividade de mercado (ficando assim com 12 anos de exclusividade de mercado), no caso do cumprimento do PIP. Dado que, a maioria destes medicamentos não estão protegidos por patentes, a recompensa sob a forma de prorrogação do certificado complementar de protecção, não é aplicável. Em contrapartida, se estiverem protegidos por patentes, a prorrogação do CCP, constituirá um duplo incentivo. Desta forma, propõe-se que o período de dez anos de exclusividade comercial do medicamento órfão seja alargado a doze anos se os requisitos relativos à apresentação dos dados sobre o respectivo uso pediátrico (PIP) forem integralmente cumpridos.

FINANCIAMENTO DE ESTUDOS NO DOMÍNIO DA PEDIATRIA

Na versão inicial do Regulamento (CE 2004), foi proposto o financiamento comunitário específico, para um programa de estudo e pesquisa no domínio da pediatria: Investigação sobre Medicamentos para as Crianças da Europa (*“Paediatric study program: Medicines Investigation for the Children of Europe” - MICE*). Este financiamento público destinava-se exclusivamente a estudos sobre o uso pediátrico dos medicamentos, que não estivessem protegidos por patentes, ou por um certificado (não podendo beneficiar do sistema de incentivos instituído pelo regulamento, cuja prioridade é a prorrogação de patentes e de certificado complementar de protecção).

O Regulamento prevê que este financiamento comunitário será enquadrado nos programas-quadro comunitários de investigação e desenvolvimento tecnológico, para o financiamento da investigação (CE 2006d).

INFORMAÇÃO SOBRE O USO DE MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS

A maior disponibilidade de fontes de informação eficientes, sobre o uso de medicamentos pediátricos pode contribuir para aumentar o uso seguro e eficaz de medicamentos pediátricos e, assim, promover a saúde pública. Um dos objectivos do REMUP é aumentar a informação existente sobre o uso de medicamentos pediátricos, centralizando no Comité Pediátrico (criado na EMEA) a coordenação e avaliação da informação recolhida.

O Comité Pediátrico, peça fulcral deste programa de investigação, será responsável pela produção de informação, quer se trate de inventariar as necessidades terapêuticas das crianças a nível da União Europeia, de actualizar os dados existentes e elaborar bases de dados de medicamentos pediátricos, ou de centralizar os resultados dos ensaios clínicos pediátricos.

Base de Dados Europeia relativa a ensaios clínicos

A directiva comunitária 2001/20/EC, relativa aos ensaios clínicos (CE 2001), criou uma base de dados de ensaios clínicos (EudraCT - Base de dados europeia de ensaios clínicos). O Regulamento propõe a utilização desta base de dados, como fonte de referência, para a informação sobre todos os estudos pediátricos em curso, terminados prematuramente ou já concluídos, realizados tanto na Comunidade como em países terceiros. O acesso público (parcial) a esta base de dados de ensaios clínicos em pediatria, permite melhorar a informação disponível, evitar a duplicação de investigações pediátricas e garantir a rastreabilidade de informações sobre o uso pediátrico dos medicamentos.

Rede europeia de centros de estudos em pediatria

Os ensaios clínicos realizados junto da população em idade pediátrica poderão exigir conhecimentos especializados, uma metodologia específica e, em determinados casos, instalações próprias, devendo ser realizados por investigadores com formação específica. O Regulamento propõe a criação de uma rede comunitária de centros de ensaios clínicos nacionais (ou europeus), a fim de gerar as competências específicas necessárias a nível europeu, facilitar a realização de estudos, aumentar a cooperação e evitar a duplicação de estudos.

Esta Rede europeia (“European Paediatric Clinical Trial Network”) terá por objectivo, coordenar os estudos relativos aos medicamentos pediátricos e reunir as competências científicas e administrativas necessárias, a nível europeu.

Apresentação de dados pediátricos existentes

Em determinados medicamentos autorizados, as empresas farmacêuticas poderão já dispor de dados sobre a sua segurança ou eficácia pediátrica. Porém, a grande

maioria dos resultados destes estudos não foram apresentados às entidades competentes, nem deram origem à actualização da informação relativa ao medicamento, destinada aos profissionais da saúde e aos doentes. Para solucionar este problema, propõe-se que quaisquer estudos completados, antes da adopção do Regulamento, não sejam elegíveis para as recompensas ou incentivos comunitários previstos. Esses estudos devem, todavia, ser tomados em consideração e as empresas farmacêuticas serão obrigadas a apresentá-los às entidades competentes, até 26 de Janeiro de 2008.

Inventário dos usos actuais dos medicamentos em pediatria

Os Estados-Membros recolherão os dados disponíveis, sobre todos os tipos de uso actuais dos medicamentos junto da população em idade pediátrica e fornecerão esses dados à EMEA, até 26 de Janeiro de 2009. Com base na avaliação dos dados referidos, o Comité Pediátrico elaborará um inventário de necessidades terapêuticas da população pediátrica, com o objectivo de identificar prioridades de investigação.

Inventário das necessidades terapêuticas em pediatria – Prioridades de investigação

O inventário deve identificar os medicamentos para uso pediátrico existentes e sublinhar as necessidades terapêuticas da população em idade pediátrica, bem como identificar as prioridades em matéria de investigação e desenvolvimento, de forma a permitir às empresas farmacêuticas racionalizar a investigação farmacológica nas áreas mais necessitadas.

A elaboração do inventário de necessidades terapêuticas, pelo Comité Pediátrico, terá em conta os seguintes critérios:

- Prevalência da patologia na população em idade pediátrica;
- Gravidade da patologia a tratar;
- Disponibilidade e adequação dos tratamentos alternativos para essa patologia, junto da população em idade pediátrica;
- Eficácia e perfil das reacções adversas desses tratamentos;
- Questões de segurança específicas no domínio da pediatria.

Este inventário específico das necessidades de medicamentos pediátricos, será publicado até 26 de Janeiro de 2009 será actualizado periodicamente.

ACONSELHAMENTO CIENTÍFICO GRATUITO

Prevê-se no Regulamento que a EMEA preste aconselhamento científico gratuito aos promotores de medicamentos pediátricos, como incentivo ao seu desenvolvimento e acessibilidade.

Para assegurar a coerência científica, EMEA será a interface entre o Comité dos Medicamentos para Uso Humano, o respectivo grupo de trabalho de Aconselhamento Científico e o Comité Pediátrico, coordenando todo o processo.

ESTUDOS DE FARMACOVIGILÂNCIA

Os estudos de farmacovigilância deverão ser adaptados para dar resposta aos desafios específicos da recolha de dados sobre segurança junto da população em idade pediátrica, incluindo dados sobre eventuais efeitos a longo prazo. Também a eficácia para a população em idade pediátrica poderá requerer estudos suplementares após a autorização.

Ao apresentar um pedido de AIM que inclua os resultados de estudos realizados nos termos de um PIP aprovado, o requerente deverá indicar como tenciona garantir o acompanhamento a longo prazo das eventuais reacções adversas à utilização do medicamento, bem como da sua eficácia para a população em idade pediátrica.

Quando haja motivos de preocupação, poderá exigir-se ao requerente, como condição para a concessão da AIM, que apresente e aplique um sistema de gestão do risco e/ou que realize estudos específicos de pós-comercialização.

O sistema de gestão do risco compreenderá um conjunto de actividades e intervenções, destinadas a evitar ou minimizar os riscos relacionados com os medicamentos, incluindo a avaliação da eficácia dessas intervenções, que serão apresentadas nos relatórios periódicos de segurança.

ELEMENTOS GERAIS DO REGULAMENTO

Seguidamente são apresentados os elementos-chave do Regulamento, em relação às diferentes fases do medicamento, durante o seu “Ciclo de vida”:

REMUP – Todos os medicamentos

- Comité Pediátrico
 - Acesso privilegiado ao procedimento comunitário centralizado
 - Aconselhamento científico pediátrico
 - Apresentação obrigatória de dados pediátricos (pré-) existentes
 - Adequada gestão do risco em pediatria (Farmacovigilância)
 - Base de Dados Europeia sobre medicamentos pediátricos
 - Rede europeia de centros de investigação em pediatria
 - Inventário europeu de necessidades terapêuticas pediátricas
-

REMUP – Medicamentos inovadores e/ou comercializados com patente

- Plano de Investigação Pediátrica (PIP)
 - Extensão (6 meses) do certificado suplementar de protecção
 - Prorrogação (2 anos) da exclusividade comercial dos medicamentos órfãos
-

REMUP – Medicamentos comercializados sem patente

- AIM para uso pediátrico – AIMUP
 - Possibilidade de financiamento público enquadrado em programas comunitários de apoio à investigação
-

3.2.4 CONCLUSÃO

Um dos mais importantes desafios no futuro imediato, na União Europeia, é o reconhecimento de que os medicamentos para crianças, devem cumprir os critérios de qualidade, segurança e eficácia, tal como é obrigatório para os medicamentos aprovados para os adultos. Isto significa que os medicamentos devem ser alvo de Autorizações de Introdução no Mercado, específicas para crianças, para que haja um acesso total às novas inovações terapêuticas. A indústria farmacêutica é por vezes relutante em investir em medicamentos específicos para crianças, porque o seu mercado é relativamente pequeno. O seu encorajamento a estudar, testar e adaptar medicamentos (novos e antigos) para crianças, é crucial para o sucesso da melhoria da situação na Europa.

O objectivo do Regulamento recentemente aprovado é o de melhorar a saúde infantil na União Europeia, garantindo que através do estímulo à pesquisa e desenvolvimento, serão (num futuro próximo) autorizados medicamentos especificamente desenvolvidos para crianças, tendo em conta as suas reais necessidades terapêuticas. De acordo com o mesmo, o desenvolvimento e o ensaio dos medicamentos para serem utilizados em crianças, passa a ser uma condição prévia para a sua introdução no mercado (tal como para os medicamentos indicados em adultos). No entanto, se o requerente obtiver um adiamento relativo ao “plano de avaliação pediátrico” e (depois de ter o seu medicamento no mercado com indicações em adultos) não fizer os estudos pediátricos planeados, não existem mecanismos legais que o obriguem à execução dos mesmos, pois o medicamento continuará no mercado com a indicação para adultos. O objectivo subjacente é que os incentivos sejam suficientemente atractivos para que a indústria farmacêutica realize os estudos propostos.

Com estas medidas regulamentares bastante promissoras, espera-se que as crianças na Europa tenham um acesso mais facilitado às inovações terapêuticas, que sejam tratadas com medicamentos eficazes, na dose adequada e isentos de riscos. Desta forma antecipa-se um ganho real de benefícios na saúde pública, traduzidos na diminuição da morbilidade e mortalidade infantil.

A implementação do “Regulamento de medicamentos para uso pediátrico” e dos seus objectivos, contribuirá certamente para uma melhoria significativa no acesso das crianças europeias a “melhores” medicamento, especificamente adaptados à sua realidade.

4. FARMACOLOGIA PEDIÁTRICA

4.1 O DESAFIO DA PEDIATRIA

Há mais de 100 anos o pediatra americano Abraham Jacobi, reconhece a importância da adequação farmacológica nas crianças, ao escrever “As crianças não são miniaturas dos adultos” (Kearns *et al.* 2003). De facto, as crianças são diferentes. As crianças não são pequenos adultos e este paradigma pode actualmente ser demonstrado cientificamente.

As crianças representam uma população vulnerável, com diferenças fisiológicas, psicológicas e de desenvolvimento em relação aos adultos. Estas diferenças fazem com que o desenvolvimento e investigação directamente relacionados com a idade sejam particularmente importantes.

As crianças apresentam uma maturação orgânica especial e “inacabada” nos diferentes sistemas de órgãos: sistema renal; sistema hepático; sistema gastrointestinal; sistema nervoso central; sistema músculo-esquelético; sistema reprodutor e sistema imunitário.

As crianças são um “projecto em constante progresso” (Roberts *et al.* 2003).

Desde o desenvolvimento uterino, nascimento e até à adolescência, ocorrem inúmeras alterações fisiológicas, da composição e crescimento corporal, da funções motora e cognitiva e no crescimento e desenvolvimento.

A população pediátrica é bastante dinâmica devido à alteração rápida dos processos fisiológicos que determinam a interacção com um medicamento, à medida que a criança cresce. O metabolismo e toxicidade dos medicamentos podem variar substancialmente em crianças de diferentes idades.

As propriedades farmacocinéticas dos medicamentos – absorção, distribuição, metabolismo e excreção – determinam como estes irão interagir com o organismo. Estas propriedades farmacocinéticas – diferentes entre adultos e crianças – sofrem alterações com a maturação da criança (Blaho *et al.* 1996, Ginsberg *et al.* 2004). As diferenças na resposta não são apenas entre adulto e criança, mas também entre

crianças de diferentes idades. Por outro lado, existem patologias específicas destas idades e outras cujo desenvolvimento é diferente do verificado nos adultos.

Para uma adequação farmacológica e racional da terapêutica pediátrica, são necessários conhecimentos acerca da biologia do desenvolvimento humano e da ontogenia dinâmica dos processos farmacocinéticos. É também importante estudar o desenvolvimento das interações fármaco-receptor, incluindo a ontogenia e afinidade dos diferentes receptores, sua modulação e regulação (Rakhmanina & van der Anker 2006).

Desta forma, a utilização de agentes farmacológicos na pediatria é constituída por uma série de particularidades e levanta dificuldades no desenvolvimento pediátrico em relação com o desenvolvimento do medicamento em adultos (Blaho *et al.* 1996).

4.2 CRESCIMENTO, MATURAÇÃO E DESENVOLVIMENTO INFANTIL

Quando nos referimos à pediatria, estamos a considerar um grupo populacional não uniforme, em constante evolução, o qual se encontra dividido em subgrupos, consoante a idade.

Esta divisão deve-se à maturação dos processos fisiológicos, ao crescimento e desenvolvimento contínuos do organismo, desde o nascimento até à idade adulta. Esta população pode apresentar variações de peso entre os 500g e 100 Kg de peso, ou de idade entre alguns minutos até aos 18 anos (Mitchell 2001).

A terminologia relativa aos diferentes grupos etários, foi objecto de consenso na norma orientadora “*ICH E11 – CPMP/ICH/2711/99 – Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population*” (ICH E11 2001) e apresenta-se na Tabela 4.1.

No âmbito desta dissertação, o termo “criança” refere-se ao período desde o nascimento até à adolescência, enquanto os termos recém-nascido (RN), lactente e adolescente se referem aos períodos de desenvolvimento referidos na Tabela 4.1.

Existem fases etárias claras em pediatria.

Embora com alguma continuidade entre estas fases, cada uma delas preconiza necessidades específicas.

Tabela 4.1: Terminologia e limites etários utilizados em pediatria (Fonte: ICH E11 2001)

Sub-população pediátrica	Idade
RN pré-termo / Prematuro	IG < 38 semanas*
RN de Termo / RN	0 – 27 dias (IG média = 40 semanas)
Bebé / Lactente	28 dias - 23 meses
Criança	2 - 11 anos
Adolescente	12 – 16 a 18 anos**

RN = Recém-nascido; IG = Idade gestacional³¹

* Conroy (2003) ** Dependendo da região considerada (ICH E11 2001)

4.2.1 RECÉM-NASCIDO (0-28 DIAS)

O período neonatal é muito complexo mas muito curto. É o período inicial do desenvolvimento e crescimento humano e também o mais susceptível de riscos que podem ser fatais, em especial nos prematuros.

A prematuridade é um processo que afecta o desenvolvimento do bebé nascido antes de se terem completado 38 semanas de gestação, sendo a causa principal dos problemas após o parto. As suas características principais apresentam-se seguidamente.

Características da criança prematura ³²:

- Tamanho pequeno e baixo peso ao nascer
- Veias visíveis e pouca gordura sob a pele
- Cabeça relativamente grande
- Orelhas finas e moles e pouco cabelo
- Pouco desenvolvimento do tecido pulmonar
- Músculos fracos e actividade física reduzida
- Poucos reflexos de sucção e deglutição
- Respiração irregular
- Escroto pequeno, com poucas pregas (meninos)
- Os lábios grandes ainda não cobrem os lábios pequenos (meninas)

³¹ Idade gestacional: período de tempo desde a concepção até ao nascimento. Definida como o número de semanas desde o primeiro dia da última menstruação materna, até ao nascimento (Conroy 2003)

³² [www.merck.com - http://www.merck.com/mmpe/sec19/ch269/ch269c.html](http://www.merck.com/mmpe/sec19/ch269/ch269c.html), [Acesso em 2006].

A prematuridade determina maiores riscos possivelmente devido à imaturidade dos sistemas de órgãos, com consequentes alterações farmacocinéticas, na altura do nascimento. O desenvolvimento adequado dos pulmões é fundamental para que o recém-nascido possa respirar por si mesmo. Os prematuros não produzem suficiente surfactante (que reduz a tensão superficial, mantendo os alvéolos pulmonares abertos), podendo ocorrer colapso pulmonar. Um cérebro muito imaturo é vulnerável a hemorragias ou a lesões se se interromper o fornecimento de oxigénio ou de sangue. O sistema imunitário dos bebés prematuros não se encontra totalmente desenvolvido. Não receberam o complemento necessário de anticorpos contra as infeções, que a sua mãe lhes proporciona através da placenta. O risco de contrair infeções graves, é consideravelmente mais alto nos bebés prematuros do que nos nascidos no termo. As funções renal e hepática do bebé prematuro são imaturas, mas melhoram com o seu desenvolvimento. Habitualmente, os bebés prematuros perdem calor rapidamente e têm dificuldades para manter a temperatura normal do corpo.

Estima-se que morram anualmente 4 milhões de RN: $\frac{3}{4}$ destas mortes ocorre na 1ª semana de vida e o risco mais elevado coincide com o 1º dia de vida (Figura 4.1).

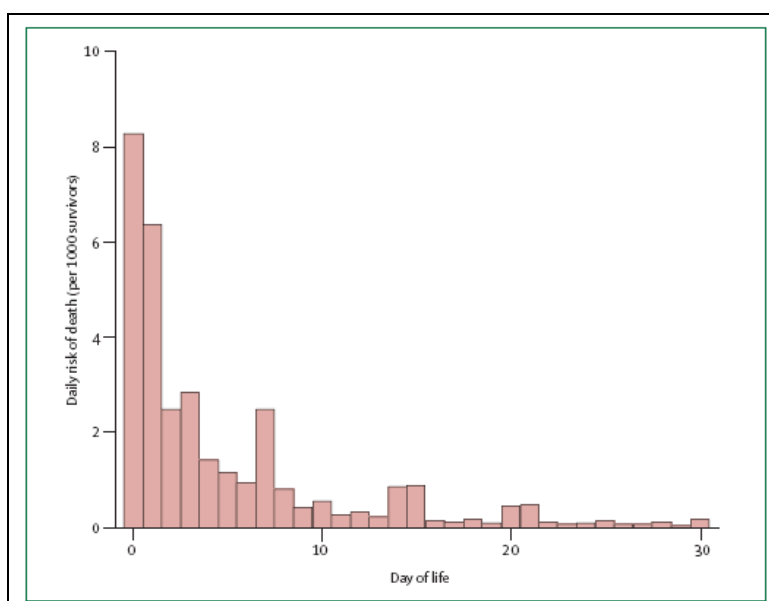


Figura 4.1: Risco de morte durante o primeiro mês de vida (Fonte: Department Health Statistics (DHS) – incluídos 10048 óbitos – 1995-2003, retirado de Lawn J. *et al.* 2005³³)

³³ Lawn, J. et al "4 million neonatal deaths: When? Where? Why?". Lancet Neonatal Survival, Steering Team, The Lancet, Março 2005

As principais diferenças farmacológicas que podem ser encontradas entre o RN e o adulto são fundamentalmente devidas á componente fisiológica, com reflexo no grau de maturidade funcional dos diferentes órgãos. No RN o desenvolvimento das diferentes funções orgânicas não está finalizado, sendo visível a existência de rápidas alterações no período pós-natal.

Estas diferenças fisiológicas contribuem decisivamente para alterações farmacocinéticas, condicionando inevitavelmente os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos.

4.2.2 BEBÉ / LACTENTE (28 DIAS – 23 MESES)

Este período de crescimento caracteriza-se por uma elevada taxa de crescimento e alterações muito rápidas, especialmente até 1 ano de idade.

O crescimento é normalmente proporcional e equilibrado. A avaliação do desenvolvimento do peso e altura são fundamentais no primeiro ano de vida pela evolução rápida que apresentam. As medições do peso e altura são comparadas com curvas-padrão³⁴, sendo as de Tanner-Whitehouse (Figura 4.2) as mais utilizadas, porque melhor se adaptam às características da população europeia (Freeman *et al.* 1995). Cada criança segue um percentil, de acordo com o seu desenvolvimento, condicionado por diferentes factores, entre os quais o seu código genético.

A velocidade de crescimento é particularmente elevada no RN.

A altura do bebé aumenta aproximadamente 30 % até aos cinco meses e mais de 50 % por volta do ano. Aumenta em média 25 cm durante o primeiro ano (15 cm no primeiro trimestre e 10 cm no segundo) e cerca de 10 cm no segundo ano de vida. A partir dos 2 anos de idade, aumenta entre 5-7 cm por ano até o início da puberdade, quando a velocidade de crescimento torna a aumentar, atingindo um pico médio de velocidade de 9 cm/ano nas meninas e 10 cm/ano nos meninos (Freeman *et al.* 1995).

O peso que o RN apresenta ao nascer, duplica aos cinco meses e triplica no primeiro ano de vida. As crianças aumentam de peso mais rapidamente durante os primeiros 4-6 meses, que durante o resto da sua vida. O peso com que o RN nasce, aumenta cerca de 18 vezes durante os primeiros 20 anos de vida (Freeman *et al.* 1995).

³⁴ Curvas construídas com os valores médios da população (percentil), sendo diferentes consoante os sexos.

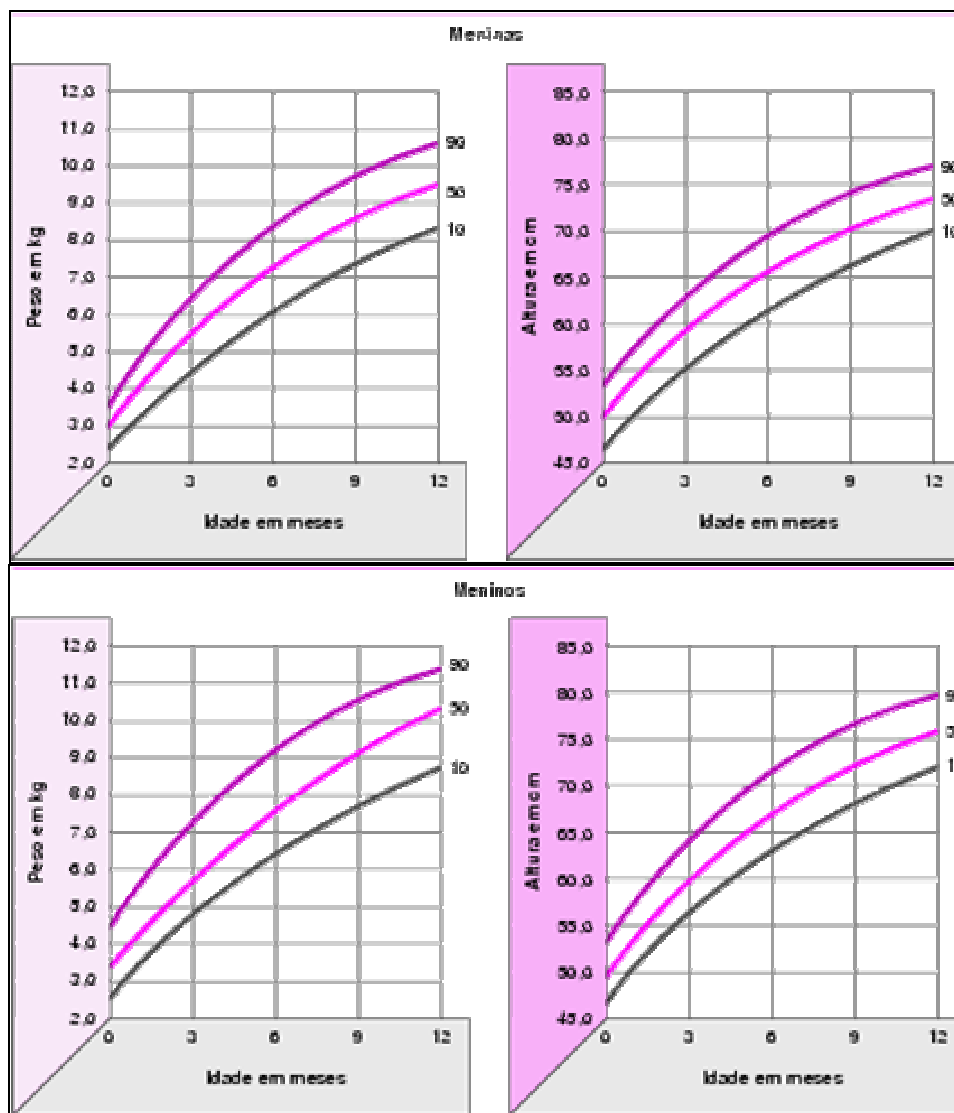


Figura 4.2: Tabelas de Tanner-Whitehouse: curvas padrão de desenvolvimento de peso e altura, segundo o sexo³⁵

4.2.3 CRIANÇA (2 -11 ANOS)

Esta etapa de crescimento caracteriza-se por uma velocidade de crescimento mais lenta, com alterações fisiológicas marcadas. Esta sub-população pediátrica é constituída por um grupo muito heterogêneo de crianças com características particulares, sendo o crescimento orgânico uma característica transversal a todos os seus indivíduos.

³⁵ [www.merck.com - http://www.merck.com/mmpe/sec19/ch269/ch269c.html](http://www.merck.com/mmpe/sec19/ch269/ch269c.html), [Acesso em 2006].

Os órgãos crescem com velocidades diferentes, conforme se pode concluir pela análise da Figura 4.3. Esta assíncronia é característica do desenvolvimento humano no período pós-natal (Hernández 2000). O sistema reprodutor tem uma breve aceleração de crescimento logo após o nascimento, mas depois sofre mudanças muito subtis até imediatamente antes da puberdade. Por outro lado, o cérebro cresce quase exclusivamente durante os primeiros anos de vida. No momento do nascimento, o cérebro tem a quarta parte do volume que terá quando for adulto. Ao ano, o cérebro alcança três quartas partes do volume correspondente ao do adulto. Todos os sistemas orgânicos crescem e se desenvolvem, exceptuando o sistema linfático que decresce, normalmente a partir dos 10 anos (Hernández 2000).

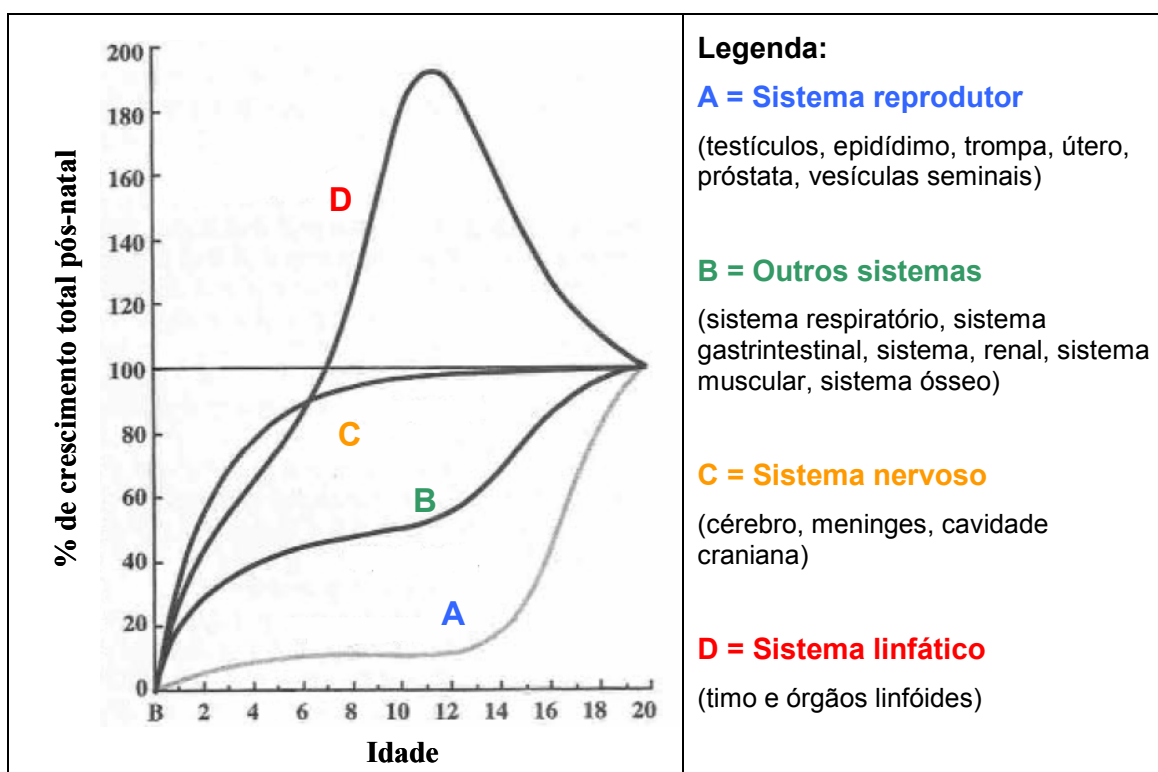


Figura 4.3: Curvas de crescimento dos sistemas de órgãos humanos, em função da idade (adaptado de Hernández 2000)

O desenvolvimento dos sistemas renal, hepático e pulmonar segue um padrão de crescimento idêntico ao verificado na curva B na Figura 4.3. Esta tendência de crescimento é apresentada na Figura 4.4, que se refere à caracterização das diferenças relacionadas com a idade, pela comparação do peso dos órgãos dos diferentes sistemas, em indivíduos do sexo masculino (Haddad *et al.* 2001).

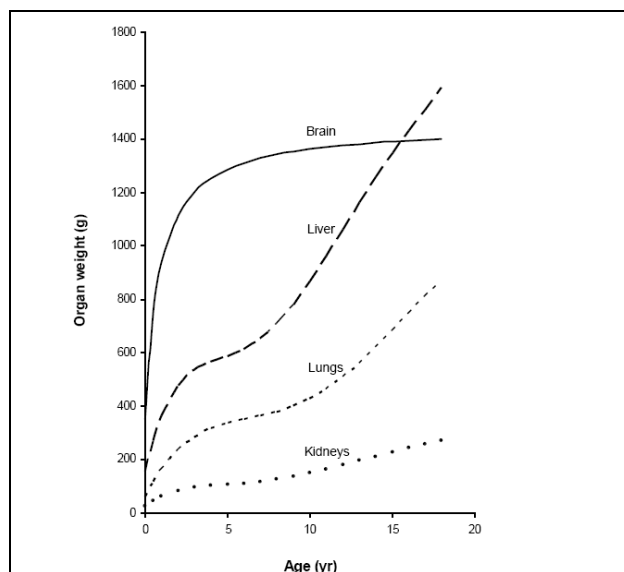


Figura 4.4: Variação do peso de órgãos em função da idade (retirado de Haddad *et al.* 2001)

4.2.4 ADOLESCENTE (12 -18 ANOS)

Este período da adolescência³⁶ inclui a fase final de crescimento e a puberdade³⁷ até se alcançar a idade adulta

O crescimento normal durante a adolescência inclui a maturação e o aumento do tamanho corporal. O ritmo e a velocidade destas mudanças variam entre adolescentes e são condicionados por factores hereditários e ambientais. Actualmente a maturidade física inicia-se mais cedo que há um século, provavelmente devido à melhoria das condições nutricionais e de saúde em geral (Castilho & Barros 2000).

A maioria dos jovens alcança durante a adolescência o peso e a altura da idade adulta. O aumento repentino de crescimento nos rapazes surge entre os 13-15 anos (com um aumento de 10 cm no ano de máximo crescimento). O crescimento máximo nas raparigas ocorre mais cedo que nos rapazes (11-13 anos), com um aumento de 9 cm durante o ano de máximo crescimento. Todos os sistemas de órgãos crescem, exceptuando o sistema linfático, que diminui (Tabela 4.4). O cérebro alcança o seu peso máximo durante a adolescência (Tabela 4.4).

³⁶ Fenomeno biopsicossocial que embora se inicie durante a puberdade, pode manter-se por mais tempo, envolvendo a maturação do indivíduo em termos de comportamento psicológico e social (Castilho & Barros 2000)

³⁷ Fenomeno biológico, caracterizado pelas transformações físicas e fisiológicas que ocorrem entre nove e quinze anos de idade, com o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e o estabelecimento da capacidade reprodutora (Castilho & Barros 2000).

As mudanças sexuais ocorrem sequencialmente (Castilho & Barros 2000). Nos rapazes, as primeiras mudanças sexuais são o crescimento do escroto e dos testículos, seguido pelo alongamento do pénis e pelo crescimento das vesículas seminais e da próstata. A seguir surgem os pêlos púbicos. Os pêlos das axilas e a barba aparecem aproximadamente dois anos depois de começarem a surgir os pêlos púbicos. A primeira ejaculação acontece, habitualmente, entre os 12 anos e meio e os 14, aproximadamente um ano depois de o pénis ter começado a crescer longitudinalmente. O crescimento das mamas (ginecomastia) de um ou ambos os lados é frequente nos rapazes jovens, mas costuma desaparecer ao fim de um ano.

Na maioria das raparigas, o primeiro sinal visível de maturação sexual é o despontar dos seios, seguido pelo crescimento dos mesmos. Pouco depois aparecem os pêlos púbicos e axilares. O primeiro período menstrual geralmente aparece dois anos depois do início do aumento dos seios.

Na Tabela 4.2 apresentam-se resumidamente as características e particularidades relacionadas com o desenvolvimento, em cada uma das sub-populações pediátricas. Estes factores deverão ser levadas em conta no planeamento de estudos em crianças e na adequação de agentes farmacológicos em pediatria.

Tabela 4.2: Características relativas ao desenvolvimento das sub-populações pediátricas

<i>Sub-população pediátrica</i>	<i>Características físicas e comportamentais</i>
RN	Imaturidade. Estabilização dos sistemas orgânicos necessários à respiração, obtenção e digestão de nutrientes, excreção metabólica, regulação da temperatura corporal e circulação sanguínea. Centro respiratório imaturo
Bebé / Lactente	Aumento exponencial do peso corporal e superfície corporal. Desenvolvimento do sistema nervoso e muscular, com aumento da actividade motora. Início da comunicação verbal.
Criança	Continuação do crescimento e desenvolvimento cerebral (mielinização), muscular, esquelético e do sistema imunitário. Desenvolvimento psicomotor e intelectual. Grupo etário pouco homogéneo.
Adolescente	Maturação do sistema reprodutor. Crescimento corporal, orgânico e ponderal rápidos. Diferenças marcadas entre adolescentes pré-puberes, durante a puberdade e pós-puberes (ou com maturação sexual). Desenvolvimento intelectual e maturação emocional.

4.3 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS E FARMACODINÂMICOS EM PEDIATRIA

As crianças são diferentes dos adultos na forma como processam e respondem aos medicamentos. A terapêutica racional requer uma profunda compreensão da elevada variabilidade no processamento do medicamento (farmacocinética) e resposta (farmacodinamia) que ocorre nas crianças, especialmente durante o primeiro ano de vida.

O termo farmacocinética (PK) refere-se à forma como o organismo processa ou actua sobre o fármaco (CDER 1998). As medidas farmacocinéticas, tais como a área sob a curva (AUC) e a concentração máxima (C_{max}) e os parâmetros que são calculados a partir destas medidas - clearance, semi-vida e volume de distribuição (V_d) – reflectem a absorção (A), distribuição (D), metabolismo (M) e excreção (E) do fármaco do organismo. O fármaco pode ser eliminado do organismo através do metabolismo (com formação de metabolitos activos ou inactivos), ou excretado na forma inalterada. O conjunto dos processos farmacocinéticos – ADME – controla a exposição sistémica ao fármaco e seus metabolitos, após a administração. Esta exposição sistémica, expressa pela concentração plasmática do fármaco (ou metabolitos), é utilizada para relacionar a dose administrada com o efeito farmacológico desejável (eficácia) ou indesejável (efeito adverso). (CDER 1998). Na população pediátrica, as alterações de crescimento e desenvolvimento influenciam os processos de ADME, produzindo alterações nas medidas e parâmetros farmacocinéticos.

Nas crianças, as diferenças farmacocinética têm a ver com a via metabólica, funções orgânicas e taxa de metabolização. Estes efeitos são mais pronunciados durante os primeiros 6-12 meses de vida e têm sido referidos (Zwart *et al.* 2004) como “Farmacocinética do desenvolvimento”: factores fisiológicos da criança que influenciam a farmacocinética do medicamento.

4.3.1 ABSORÇÃO

A absorção é o processo pelo qual os fármacos atingem o meio interno (TMBF 2001). A biodisponibilidade está relacionada com a velocidade (dependente da via de administração e propriedades físico-químicas do fármaco) e quantidade de fármaco absorvido, o que permite comparar as diferentes preparações farmacêuticas e as diferentes doses do mesmo fármaco.

A absorção gastrointestinal encontra-se condicionada por diferentes factores relacionados com a idade, nomeadamente:

1. pH gástrico
2. Tempo de esvaziamento gástrico e peristaltismo intestinal
3. Condições de desenvolvimento e maturação da membrana intestinal
4. Estado da função biliar
5. Flora bacteriana

1 - PH GÁSTRICO

As alterações no pH gástrico intraluminal têm um impacto directo tanto na estabilidade quanto no grau de ionização do fármaco, influenciando assim a quantidade relativa de fármaco disponível para a absorção. Nos 2 primeiros dias de vida os valores de pH são altos (6-8), devido ao conteúdo residual de líquido amniótico no estômago. As alterações fisiológicas relativas ao desenvolvimento influenciam a capacidade de produção de gastrina, pepsina e ácido clorídrico. A variação das suas proporções durante a idade pediátrica, em relação à % de actividade em adultos, pode ser observada na Figura 4.5.

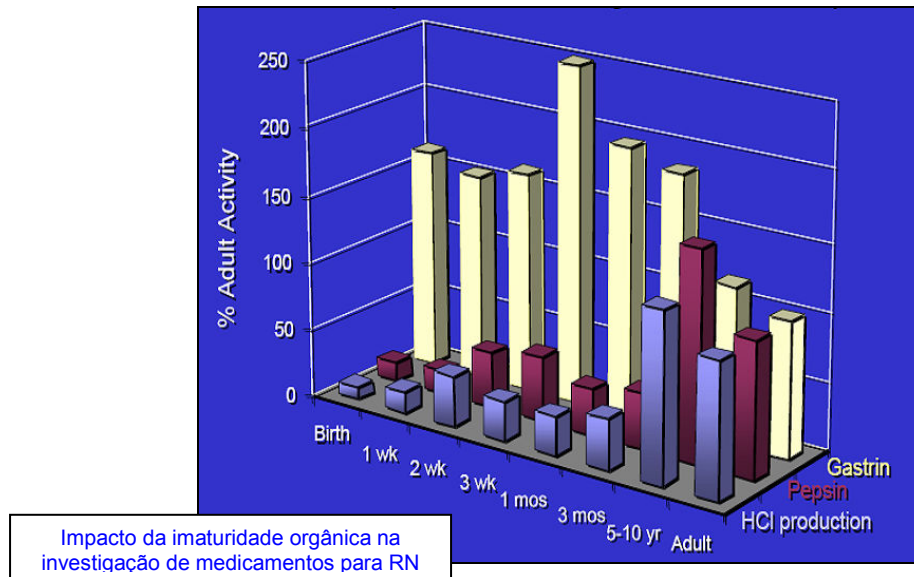


Figura 4.5: Alterações na produção de gastrina, pepsina e ácido clorídrico, em função da idade (Fonte: van der Anken³⁸)

³⁸ Workshop on Regulatory and Scientific Issues related to the Investigation of Medicinal Products intended for Neonatal Use, EMEA / PEG, Outubro 2006, www.emea.europa.eu, [Acesso em 2006].

A capacidade de secreção de ácido desenvolve-se nos primeiros 2 dias de vida e o pH gástrico diminui para 1,5-3 e durante a primeira semana alcança valores de pH normais (relativa alcalinidade gástrica até aos 2 anos de idade) (Skaer 1991).

Este facto pode determinar uma absorção aumentada de fármacos com características básicas, com um aumento da sua toxicidade potencial (ex. penicilinas orais) (Skaer 1991, Conroy 2003) Fármacos susceptíveis de degradação a pH ácido, apresentam maior estabilidade com aumento da sua concentração plasmática (ex. fenobarbital, fenitoína). Aos 2 anos de idade o pH gástrico diminui para valores idênticos aos do adulto (1-3,5) (Kimble & Young 1992)

2 - TEMPO DE ESVAZIAMENTO GÁSTRICO E PERIASTALTISMO INTESTINAL

O tempo de esvaziamento gástrico e peristaltismo intestinal são os factores mais influentes da velocidade com que o fármaco é absorvido pela mucosa intestinal. Os RN e latentes apresentam um tempo de esvaziamento gástrico prolongado (6-8 h) que resulta num atraso da absorção de fármacos. Este facto pode conduzir a um aumento do risco de efeitos adversos e toxicidade e a uma diminuição da velocidade de absorção a nível intestinal para alguns fármacos (paracetamol, gentamicina, fenitoína). Entre os 6-8 meses atingem-se os valores de esvaziamento gástrico idênticos aos do adulto (Skaer 1991). Os RN normalmente possuem um peristaltismo intestinal imprevisível, sendo irregular e lento, o que resulta numa absorção aumentada dos fármacos, com possíveis efeitos tóxicos (Skaer 1991). O prolongamento do tempo de esvaziamento gástrico e a reduzida motilidade intestinal, aliadas a uma reduzida superfície de absorção, determinam a uma redução na extensão de absorção dos fármacos (Zwart *et al.* 2004).

3 - CONDIÇÕES DE DESENVOLVIMENTO E MATURAÇÃO DA MEMBRANA INTESTINAL

Na figura 4.6 observa-se a variação do tamanho intestinal e corporal (comparados com o peso e superfície corporal), em função da idade.

O intestino do RN é imaturo e encontra-se em constante desenvolvimento, até alcançar os valores do adulto, durante a adolescência. As alterações relacionadas com a maturação, durante os 2 primeiros anos de vida, podem afectar a taxa e velocidade de absorção (DiPiro *et al.* 2005). Por norma, a taxa de absorção é menor em RN e crianças, em relação a outros sub-grupos pediátricos. Assim, o tempo necessário para atingir a máxima concentração plasmática encontra-se aumentado em crianças muito

jovens (Kearns *et al.* 2003). No entanto, a imaturidade da membrana intestinal pode permitir a absorção de fármacos que habitualmente não sofrem absorção por esta via (ex. aminoglicosídeos).

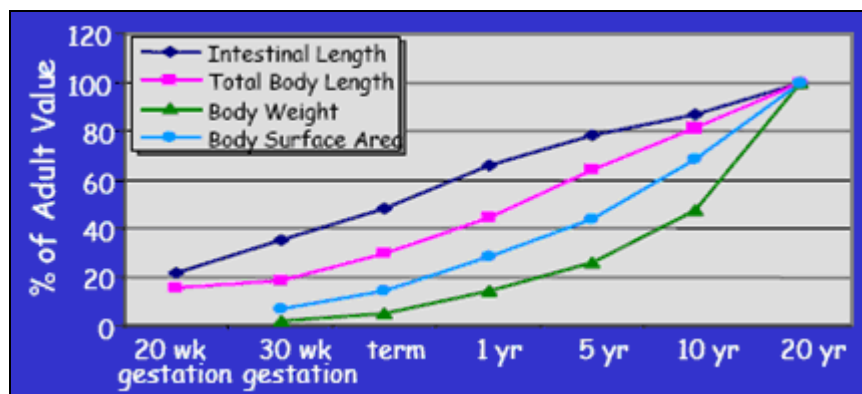


Figura 4.6: Alterações no tamanho intestinal, em função da idade (Fonte: van der Anken³⁹)

4 - ESTADO DA FUNÇÃO BILIAR

Devido à imaturidade da sua função biliar o RN apresenta menor concentração intraduodenal de ácidos biliares e lipases (Zwart *et al.* 2004), o que pode diminuir a absorção dos fármacos lipossolúveis, alterando a sua biodisponibilidade (Katzung 2001). A actividade das enzimas gastrintestinais é menor no RN que no adulto: a alfa-amilase e outras enzimas pancreáticas encontram-se diminuídas no duodeno até aproximadamente aos 4 meses de vida (Zwart *et al.* 2004).

5 – FLORA BACTERIANA

A velocidade de colonização do intestino pela flora bacteriana é variável e progressiva. A adaptação no período peri-natal (4-6 semanas) é influenciada por substâncias placentárias ainda circulantes e substâncias veiculadas no leite materno, o que se manifesta num aumento da sensibilidade da flora intestinal durante este período. A existência de uma flora bacteriana deficiente, aliada à imaturidade intestinal, terá como consequência uma menor absorção intestinal de nutrientes (ex. deficiência em vitamina K em RN sem dieta oral nos primeiros dias de vida)

³⁹ Workshop on Regulatory and Scientific Issues related to the Investigation of Medicinal Products intended for Neonatal Use, EMEA / PEG, Outubro 2006, www.emea.europa.eu, [Acesso em 2006].

ABSORÇÃO INTRAMUSCULAR

A absorção IM é irregular e lenta em prematuros e RN devido às alterações no fluxo sanguíneo que irriga o tecido muscular (com menor massa muscular que no adulto), insuficiente tonicidade e contracção musculares, instabilidade vasomotora e oxigenação muscular reduzida (Skaer 1991). A absorção IM condiciona uma absorção irregular e é imprevisível: existem fármacos cuja absorção é rápida (fenobarbital) enquanto para outros é lenta (diazepam) (DiPiro *et al.* 2005). Estes factores limitam a utilização desta via de administração de fármacos em crianças.

ABSORÇÃO CUTÂNEA

A absorção através da pele encontra-se inversamente relacionada com a espessura da camada córnea (menor em crianças) e directamente relacionada com a hidratação cutânea (maior em crianças) (Kearns *et al.* 2003). Assim, a biodisponibilidade por via tópica parece estar aumentada 3 vezes em relação ao adulto. A menor espessura da camada córnea da pele da criança e queratinização incompleta – pele totalmente queratinizada 3-5 dias após o nascimento (Zwart *et al.* 2004) – implica um aumento da absorção de fármacos por esta via. Desta forma, a absorção de fármacos por via tópica cutânea está particularmente aumentada no RN, pois este possui uma permeabilidade dérmica aumentada. Este facto conduz ao aumento do risco de toxicidade em fármacos administrados topicamente: estão descritos casos de salicilismo pela administração tópica de salicilatos (Chiaretti & Wismaver 1997) e Síndrome de Cushing pela administração tópica de corticóides (Kimble & Young 1992).

ABSORÇÃO RECTAL

Nos RN pode ser errática (incompleta e relativamente lenta) (Conroy 2003).

ABSORÇÃO INALATÓRIA

A área da superfície pulmonar e a sua capacidade funcional aumentam na mesma proporção que o crescimento corporal (Zwart *et al.* 2004). O número de alvéolos está completo na altura do nascimento e apenas aumenta de tamanho com o crescimento. A taxa de ventilação respiratória nas crianças é significativamente superior à dos adultos (40-50%) relativamente à área relativa de superfície pulmonar (Ginsberg *et al.* 2004). A exposição inalatória será superior em RN e lactentes (maior volume respiratório, por área de superfície pulmonar) normalizando por volta dos 10 anos.

4.3.2 DISTRIBUIÇÃO

Os fármacos penetram em diferentes tecidos a velocidade diferente, dependendo da sua capacidade para atravessar as membranas.

A distribuição dos fármacos depois da sua absorção não é uniforme em todo o organismo: uns tendem a permanecer dentro dos tecidos aquosos do sangue e dos músculos, enquanto outros se concentram em tecidos específicos com maior teor de gordura. Os fármacos que se acumulam nos tecidos gordos, abandonam estes com lentidão e, como consequência, continuam a circular no sangue vários dias depois de o doente ter deixado de os tomar.

Existem fármacos que se ligam intimamente às proteínas do sangue, abandonando a circulação sanguínea de forma lenta, em contraste com os que a abandonam rapidamente dirigindo-se para outros tecidos. Alguns tecidos acumulam quantidades tão elevadas de um fármaco que funcionam como reserve deste, prolongando assim a sua distribuição.

A distribuição dos fármacos no organismo depende de vários factores, nomeadamente:

- Permeabilidade das membranas: superior em RN e lactentes, pelo que a passagem de fármacos para alguns compartimentos encontra-se aumentada.
- Grau de desenvolvimento da barreira hematoencefálica: incompleta ao nascimento, podendo ser facilmente atravessada por fármacos lipossolúveis, com consequências indesejáveis.
- Composição corporal: conteúdo em água e gordura nos diferentes compartimentos
- Ligação às proteínas plasmáticas

COMPOSIÇÃO CORPORAL

O termo V_d (Volume de distribuição) descreve o conceito matemático que relaciona a concentração plasmática dos fármacos com a sua concentração nos restantes tecidos corporais (Skaer 1991). A composição corporal (Distribuição da água e gordura nos diferentes compartimentos corporais) influencia o V_d dos fármacos.

O conteúdo em água total (expresso em percentagem de peso corporal) é mais elevado no prematuro (80%), RN (70%) e criança (61%), quando comparado com o conteúdo em água total no adulto (60%) (Figura 4.7)

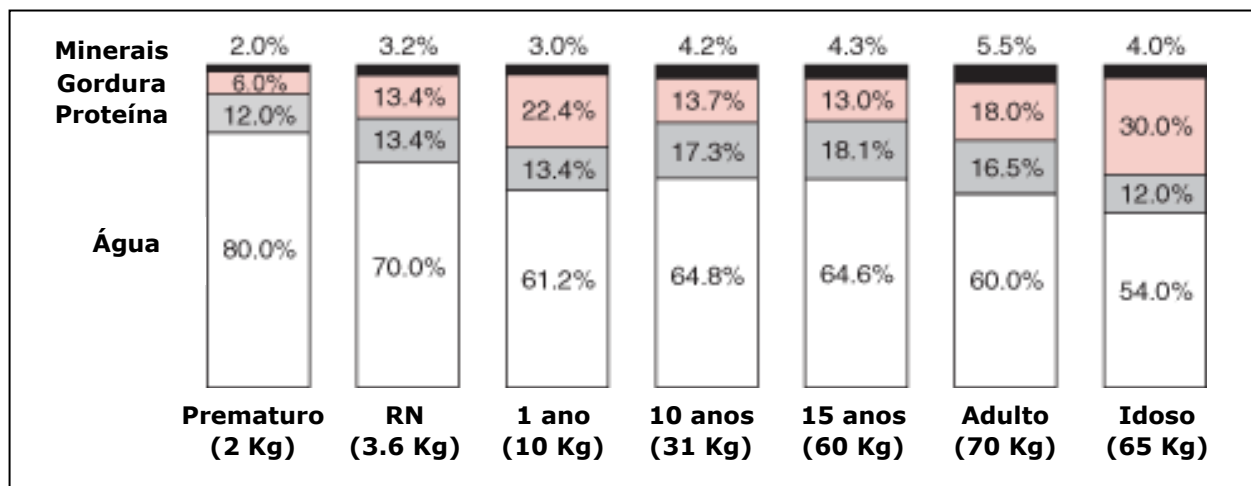


Figura 4.7: Alterações na composição corporal, em função do crescimento e idade (Adaptado de Puig 1996)

Esta alteração na composição em água, é devida especialmente ao conteúdo em água extracelular (fluido extracelular), que segue o mesmo padrão de distribuição que o da água total. (Figura 4.8). A água extracelular constitui a maior parte da água total, nos prematuros e RN: a água extracelular constitui 50% do peso corporal no RN e desce para 20% (valores próximos do adulto) por volta dos 12 meses de idade. A água intracelular é menor nos RN (Ginsberg *et al.* 2004) e aumenta lentamente com a idade até aos valores do adulto (40%).

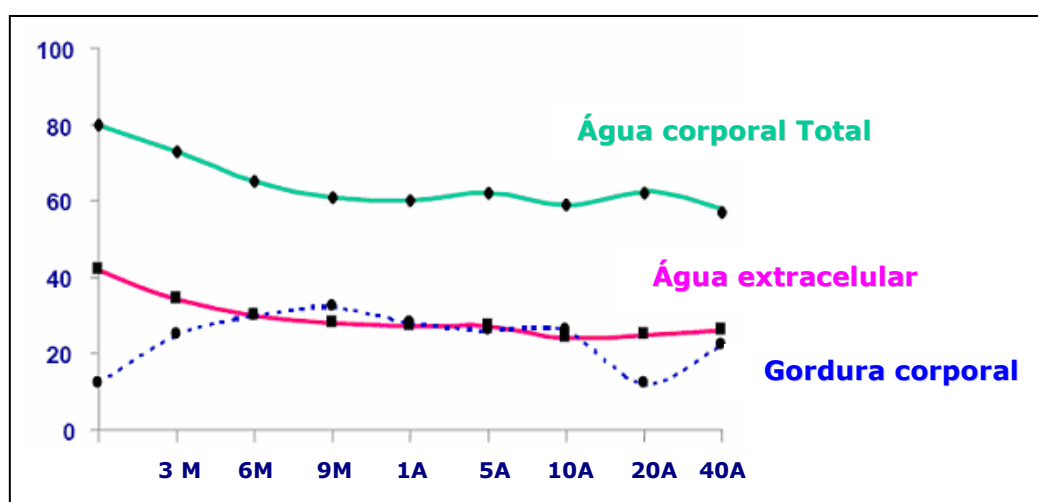


Figura 4.8: Alterações na composição dos compartimentos aquosos e gordura corporal, em função da idade (Adaptado de Friis-Hansen 1983)

Os fármacos que se ligam aos fluidos extracelulares (aumentados nos RN) apresentarão um maior V_d neste compartimento aquoso extracelular. (Katzung 2001). A proporção corporal em gordura (Figuras 4.7 e 4.8) aumenta rapidamente de 13% no nascimento para 20-25% aos 12 meses, diminuindo lentamente até à adolescência, altura em que se situa novamente nos 13%. A massa muscular é reduzida na altura do nascimento (13%) aumentando gradualmente até á adolescência (18%), com valores superiores aos do adulto (16%) (Puig 1996).

As diferenças na composição corporal das crianças são importantes na análise do comportamento farmacocinético dos fármacos. O facto do RN apresentar um volume de água maior traduz-se num aumento do V_d , para fármacos relativamente hidrossolúveis (ex. aminoglicosídeos), o que determina a necessidade de uma maior dose inicial (Blaho *et al.* 1996). Contrariamente, pelo facto de possuir um menor compartimento adiposo, o RN apresentará uma diminuição do V_d para fármacos lipossolúveis (ex. diazepam). No entanto, estes fármacos atravessam mais facilmente a barreira hematoencefálica, que está imatura nos RN e lactentes (DiPiro *et al.* 2005).

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

A ligação às proteínas plasmáticas, como a albumina, é tanto mais deficiente, quanto menor a idade. As razões apontadas (DiPiro *et al.* 2005) poderão ser as seguintes:

- Diminuição da concentração sanguínea de proteínas
- Diminuição da capacidade de ligação das proteínas
- Diminuição da afinidade das proteínas para a ligação a fármacos
- Competição para os mesmos locais de ligação, por compostos endógenos (ex. bilirrubina e ácidos gordos livres)

A deficiente ligação às proteínas plasmáticas (para fármacos que se ligam fortemente a estas estruturas) pode determinar um aumento da concentração plasmática do fármaco livre (não ligado) e um aumento do seu volume de distribuição.

Fármacos que se ligam fortemente às proteínas plasmáticas (ex. fenitoína, fenobarbital, indometacina) poderão necessitar de maiores doses iniciais em RN, para apresentarem concentrações plasmáticas eficazes (Conroy 2003).

Por outro lado, um aumento da concentração de fármaco livre, pode conduzir a um maior efeito tóxico, para uma concentração plasmática do fármaco total “normal”, ou mesmo diminuída. (Katzung 2001).

O RN pertence ao grupo etário com mais deficiência na ligação às proteínas plasmáticas – especialmente albumina e alfa-1-glicoproteína (Ginsberg *et al.* 2004) Os valores destas proteínas aumentam lentamente poucos meses após o nascimento (5-6 meses) até aos 12 meses onde apresentam valores de ligação às proteínas plasmáticas, idênticos aos dos adultos. Certos fármacos (ex. sulfonamidas) podem competir com a bilirrubina ligada às proteínas plasmáticas do RN, libertando-a, com consequente aumento da concentração plasmática da bilirrubina não conjugada, que atravessa com facilidade a barreira hematoencefálica imatura do RN. Esta situação pode causar encefalopatia grave (*Kernicterus*) por fixação da bilirrubina não conjugada às estruturas nervosas do RN (DiPiro *et al.* 2005).

As características da ligação às proteínas plasmáticas durante as diferentes fases etárias da criança são apresentadas na Tabela 4.3.

Tabela 4.3: Variáveis fisiológicas que influenciam a ligação às proteínas plasmáticas na infância, em relação aos valores no adulto (Adaptado de Radde 1985)

Parâmetro	Sub-população pediátrica		
	RN	Lactente	Criança
Proteína Total	↓	↓	↔
Albumina plasmática	↓	↔	↔
Globulina plasmática	↓	↓	↔
Ácidos gordos livres	↑	↔	↔
Bilirrubina não conjugada	↑	↔	↔
pH sanguíneo	↓	↔	↔
Alfa-1-glicoproteína	↓	ND	↔

ND = Não disponível ; ↑ = aumentado; ↓ = diminuído; ↔ = equivalente

4.3.3 METABOLISMO

O metabolismo é o processo químico através do qual o organismo altera um fármaco. O fígado é o principal local do organismo onde se metabolizam os fármacos. Outros locais de metabolização de fármacos são os pulmões, rins e tracto GI (Blaho *et al.* 1996). Os produtos do metabolismo (metabolitos) podem ser inactivos ou, pelo contrário, podem ter uma acção terapêutica ou uma toxicidade similar ou diferente da do fármaco original.

A maioria das reacções de metabolização (oxidação, redução, hidrólise e conjugação) é catalizada por enzimas hepáticas localizadas ao nível dos microssomas.

Os RN têm dificuldades em metabolizar muitos fármacos devido ao desenvolvimento parcial dos sistemas metabólicos enzimáticos. Na altura do nascimento a capacidade metabólica hepática é de apenas 50-70% da capacidade adulta, que se atinge por volta dos 6 meses. É por esta razão que muitos fármacos são metabolizados de forma diferente em adultos e crianças (Kimble & Young 1992).

O desenvolvimento e maturação dos diferentes sistemas enzimáticos até uma actividade máxima, não ocorrem simultaneamente no tempo, mas em intervalos de tempo diferentes e com grande variabilidade interindividual, pelo que a via metabólica e extensão de metabolização, variam com a idade. Desta forma, as reacções de fase I (ou funcionalização - reacções de oxidação-redução) e as reacções de fase II (ou conjugação – particularmente glucoronoconjugação) encontram-se diminuídas no RN.

Devido à diminuição da taxa de metabolização hepática no RN, fármacos como o acetaminofeno, diazepam, indometacina, fenitoína, fenobarbital e digoxina apresentam nesta idade tempos de semi-vida de eliminação mais prolongados. Desta forma os RN necessitarão de posologias adaptadas destes fármacos, em relação aos adultos: por norma requerem uma dose de fármaco proporcional ao peso corporal e menor do que para crianças mais velhas.

De acordo com as investigações de McCarver e Hines (Hines & McCarver 2002, McCarver & Hines 2002) existem padrões de desenvolvimento específicos para as diferentes isoformas enzimáticas de fase I e II responsáveis pela biotransformação.

ENZIMAS DE FASE I

O desenvolvimento tem um efeito profundo na expressão das enzimas da fase I, particularmente nas do citocromo P450 (CYP). Os níveis e expressão do CYP3A7 aumentam imediatamente após o nascimento e diminuem rapidamente para níveis praticamente indetectáveis em adultos (Lacroix *et al.* 1997).

Após o nascimento foram observadas diferenças no padrão de desenvolvimento e expressão das CYP, que são específicas consoante as isoformas consideradas.

Horas após o nascimento, manifesta-se a actividade do CYP2E1, seguida pelo início da expressão do CYP2D6 (Treluyer *et al.* 1991). As actividades dos CYP3A4 e CYP2C (CYP2C9 e CYP2C19) surgem durante a primeira semana de vida (Lacroix *et al.* 1997, Treluyer *et al.* 1991) enquanto o CYP1A2 adquire tardiamente expressão significativa, entre 1-3 meses (Sonnier *et al.* 1998).

Assim, os substratos dos CYP3A requerem especial atenção, pois a isoforma CYP3A4 (predominante no adulto) encontra-se deficiente no RN, enquanto a forma fetal desta isoenzima (CYP3A7) está activa imediatamente após o nascimento, podendo ser responsável pela exposição aumentada a metabolitos activos ou activação de procarcinogénios durante o primeiro mês de vida (Ginsberg *et al.* 2004).

O fígado constitui 5% do peso corporal no RN e apenas 2% na idade adulta.

Desde a sua maturação metabólica – 6 meses – até por volta dos 8 anos, a criança tem um volume hepático relativo (em relação ao peso corporal) superior ao do adulto e por este facto, poderá apresentar neste período uma maior capacidade metabólica, que compensará algumas deficiências residuais nos níveis das isoenzimas hepáticas (Haddad *et al.* 2001).

ENZIMAS DE FASE II

As reacções de fase II consistem na inactivação farmacológica ou destoxificação de fármacos, por conjugação com pequenas moléculas como o ácido glucurónico, glutatião e acetilcoenzima A.

Estas reacções são catalizadas por uma variedade de enzimas cuja actividade parece estar relacionada com o desenvolvimento (Rakhmanina & van der Anker 2006).

O impacto da ontogénese das enzimas de fase II não tem sido tão investigado, como para as de fase I, no entanto o conhecimento do seu perfil de desenvolvimento é

fundamental para a compreensão da aquisição de competência metabólica pelos RN e crianças, e as suas implicações terapêuticas (McCarver & Hines 2002)

Glucuroniltransferase (UGT)

A UGT é responsável pela conjugação de substâncias endógenas hidrofóbicas (ex. bilirrubina, sais biliares, tiroxina e esteróis) e exógenas (ex. morfina, acetaminofeno).

A actividade funcional da UGT – avaliada pela conjugação da bilirrubina – é praticamente indetectável no hepatócito fetal e aumenta imediatamente após o nascimento, paralelamente com o aumento de proteína. O aumento da sua actividade catalítica é independente da idade gestacional (Bruchell *et al.* 1989) sugerindo que a expressão/activação do gene UGT se encontra relacionada com acontecimentos após o nascimento. Desta forma, o seu perfil de desenvolvimento parece sugerir que a aquisição de actividade enzimática está especificamente dependente da isoforma e do substrato.

Até às duas semanas de vida o RN não tem capacidade de conjugar substâncias endógenas por glucuronoconjugação. No RN a conjugação hepática da bilirrubina é limitada, determinando um aumento das concentrações sanguíneas da bilirrubina não conjugada (por deficiente ligação às proteínas plasmáticas) que, por ser lipossolúvel, não é excretada renalmente (TMBF 2001). A capacidade metabólica por conjugação vai aumentando com a idade sendo idêntica à dos adultos, entre os 3-4 anos de vida (Katzung 2001). As substâncias que seriam metabolizadas por conjugação apresentam concentrações plasmáticas e tempos de semi-vida maiores, podendo ainda sofrer uma via de metabolização diferente da que ocorre o adulto.

O Síndrome d Bebé Cinzento, caracterizado por colapso cardiovascular agudo, devido á toxicidade do cloranfenicol, é explicado pela deficiente glucuronoconjugação e deficiente actividade da glucuroniltransferase (quase ausente nos primeiros meses de vida) com excessiva exposição tóxica (Rakhmanina & van der Anker 2006).

N-Acetiltransferase (NAT)

A NAT foi uma das primeiras enzimas metabolizadoras a demonstrar possuir polimorfismo genético, o que afecta consideravelmente a farmacocinética do substrato. As alterações genéticas no *locus* genético NAT2 são responsáveis pela classificação da generalidade da população em acetiladores rápidos e lentos (Blum *et al.* 1991).

Não existem diferenças marcadas na actividade da NAT entre prematuros, lactentes e crianças até aos 19 meses de vida.

Existe uma proporção relativamente elevada de acetiladores lentos, em crianças até aos 2 anos. O processo de maturação enzimática desenvolve-se até aos 4 anos de vida (Pons *et al.* 1991). Todas as crianças, particularmente os RN, são fenotipicamente acetiladores lentos, ficando mais sujeitos às consequências de um metabolismo diminuído.

Os resultados encontrados *in vivo* e *in vitro*, em relação à modulação da actividade e funcionalidade destes sistemas enzimáticos, com a idade, encontram-se resumidos na Tabela 4.4. Estes dados poderão revelar-se úteis na avaliação qualitativa das diferenças relativas entre adultos e crianças, como forma de tentar prever o comportamento farmacocinético de determinados substratos.

Tabela 4.4: Resumo da ontogenia das enzimas de fase I e fase II (adaptado de Ginsberg 2004 e Zwart *et al.* 2004)

Enzimas	RN	Lactente	Criança	Adulto	Níveis do adulto	Nota
Enzimas de Fase I						
CYP1A2	+/-	+	+++	+++	5-6 M	↓ clearance (teofilina, cafeína) nos primeiros 6 M
CYP2C9	+	+	++	++	12 M	↑ 50% na 1ª semana
CYP2C19	+	+	++	++	9 M	
CYP2D6	+/-	+	+	+	3-5 A	1 M - 20% níveis adulto
CYP2E1	+	+	++	++	> 9 M	
CYP3A4	+/-	++	+++	+++	1 A	Substitui CYP3A7
CYP3A7	++	+	-	-		↑ Actividade fetal e na 1ª semana / ↓ 1A
Enzimas de Fase II						
UGT	+/-	+	+	+	3-6 M	
NAT	+/-	+/-	+	+	10-12 M	

M = Meses de vida ; UGT = Glucuroniltransferase; NAT = N-Acetiltransferase

Devido à imaturidade metabólica e desenvolvimento de vias metabólicas alternativas e peculiares nas crianças, podem ser formados metabolitos diferentes dos que são formados nos adultos. Estes metabolitos podem ser inactivos, activos (com aumento do efeito farmacológico, mesmo com concentrações baixas) ou tóxicos (facto que

explica o aparecimento de reacções adversas apenas em determinadas idades). No RN pode assim ocorrer a activação de vias alternativas de biotransformação, com a produção de metabolitos únicos, como é o caso da transformação de teofilina em cafeína (apenas neste período de vida) por uma reacção de metilação (ausente em adultos) que parece estar presente no RN e prematuro.

A deficiente capacidade enzimática verificada em RN está relacionada com a sua imaturidade, sendo evidenciada pelo prolongamento dos tempos de semi-vida de alguns fármacos, reduzida eliminação hepática e, em alguns casos, alterações na percentagem de formação de diversos metabolitos. (Ginsberg *et al.* 2004)

A associação entre a administração de ácido acetilsalicílico e Síndrome de Reye (exacerbado na população infantil) é um exemplo da alteração da beta-oxidação dos ácidos gordos na mitocôndria hepática (Chiaretti & Wismayer 1997).

A toxicidade aguda por acetaminofeno (paracetamol) é um exemplo clássico de como a maturação metabólica pode afectar o perfil de toxicidade de um fármaco. As crianças apresentam maiores concentrações de glutatião e por isso são menos susceptíveis à toxicidade aguda deste fármaco, tolerando doses mais elevadas de paracetamol que os adultos. No entanto, certas crianças apresentam hipersensibilidade, podendo ocorrer hepatotoxicidade causada por paracetamol (Heubi *et al.* 1998, Kearns *et al.* 2000).

Contrariamente ao reduzido metabolismo observado no período neonatal, observa-se um extraordinário aumento (2-6x) no metabolismo (e *clearance* plasmática) de alguns fármacos (ex. teofilina, fenitoína, fenobarbital, ácido valpróico, carbamazepina) com estreita margem terapêutica, o que determina a necessidade da sua monitorização.

Os elementos apresentados sugerem que a imaturidade farmacocinética no período perinatal é um fenómeno generalizado que pode modular a eliminação de fármacos. Este aspecto encontra-se ilustrado nos resultados de Ginsberg *et al.* (2004), acerca das diferenças entre adultos e crianças, relativas ao perfil farmacocinético de 40 substratos (Figura 4.9)

O prolongamento dos tempos de semi-vida observado em crianças (2 a 4 vezes mais elevados relativamente aos valores do adulto) reflecte a imaturidade infantil, comum aos diferentes mecanismos de eliminação. Este deficit atenua-se até aos 2-6 meses de vida, altura em que os tempos de semi-vida podem ser inferiores aos do adulto, possivelmente devido a um rápido início dos processos de eliminação metabólica

(Figura 4.9). As diferenças nos tempos de semi-vida entre adultos e crianças até aos 2 meses de vida são marcadas e estatisticamente significativas, o que sugere uma imaturidade funcional generalizada nos seus sistemas farmacocinéticos.

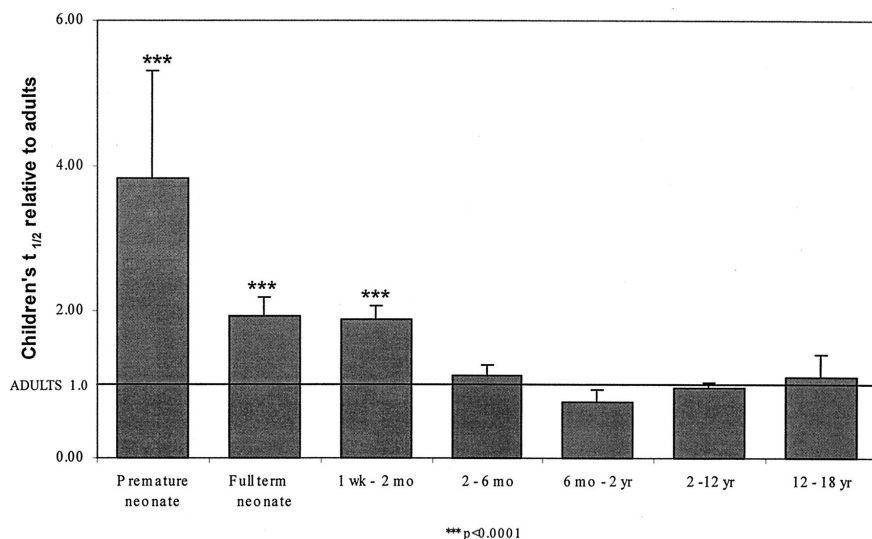


Figura 4.9: Tempos de semi-vida em crianças e adultos, com base na análise do perfil farmacocinético de 40 substratos (retirado de Ginsberg *et al.* 2004)

4.3.4 ELIMINAÇÃO

O sistema renal desempenha um papel primordial na eliminação dos fármacos do organismo, quer na forma inalterada, quer na forma de metabolitos (activos ou inactivos).

Ainda que no RN, o peso do rim relativamente à massa corporal seja o dobro do observado no adulto, este órgão encontra-se anatómica e funcionalmente imaturo.

Os processos de que depende a função renal (filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção tubular) podem levar várias semanas, ou mesmo até um ano a desenvolver-se completamente (Riley *et al.* 2005). A eliminação renal encontra-se diminuída durante a adolescência e atinge valores idênticos aos do adulto durante a fase tardia da puberdade (Arant 1978).

A taxa de filtração glomerular (TFG) é mais baixa no RN e até atingir os valores do adulto (6-12 meses), não existe eficácia na secreção ou reabsorção tubular (Ginsberg *et al.* 2004). A TFG em RN (calculada com base na superfície corporal) é apenas de 30-40% da TFG do adulto, sendo ainda menor no prematuro. Na primeira semana de vida a TFG aumenta 50% em relação ao nascimento e na 3ª semana de vida o valor é

de 50-60% da TFG do adulto (Katzung 2001). A função tubular no RN encontra-se menos desenvolvida que a função glomerular. Esta imaturidade afecta especialmente os processo de reabsorção (Arant 1978). A reabsorção tubular do lúmen para as células tubulares depende do fármacos e do pH urinário – que é mais baixo (5-6) no RN do que na criança ou adulto (Zwart *et al.* 2004). A secreção tubular tem um processo de desenvolvimento mais rápido, verificando-se que entre os 7 meses-1 ano, atinge valores semelhantes aos do adulto (Arant 1978).

Pelas razões descritas, a excreção renal (*clearance*) de fármacos encontra-se prolongada nas crianças, especialmente em RN durante a primeira semana de vida (Conroy 2003, Kearns *et al.* 2003).

Os fármacos que, não sendo extensivamente metabolizados, são maioritariamente excretados por via renal (ex. aminoglicosídeos, digoxina, penicilinas e cefalosporinas) são eliminados mais lentamente em RN que em crianças ou adultos (Kearns *et al.* 2003, DiPiro *et al.* 2005). Assim, a dose de manutenção destes fármacos em RN deverá ser mais baixa, devendo ser adaptada com base na sua função renal. Por outro lado, fármacos cuja eficácia dependa da filtração glomerular (ex. diuréticos) carecem de uma dose mais elevada.

Quanto mais jovem e imaturo for o organismo, maior será a semi-vida plasmática dos fármacos, podendo conduzir à sua acumulação, com consequente toxicidade.

Apresentam-se seguidamente alguns dos parâmetros farmacocinéticos que condicionam o comportamento dos fármacos em pediatria:

Absorção:

- pH gástrico e intestinal
- Tempo de esvaziamento gástrico e motilidade intestinal
- Superfície de absorção
- Flora microbiana e produção de enzimas gastrointestinais

Distribuição:

- Composição corporal e perfusão vascular
- Características de ligação tecidual
- Extensão de ligação às proteínas plasmáticas

Metabolismo:

- Concentração enzimática
- Alteração do fluxo sanguíneo hepático

Excreção:

- Fluxo sanguíneo renal
 - pH urinário
-

Tabela 4.5: Sinopse das alterações no comportamento farmacológico e farmacocinético, dependentes do desenvolvimento fisiológico em pediatria (adaptado de Ginsberg *et al.* 2004 e Rakhmanina & van der Anker 2006)

Característica fisiológica	Implicações farmacocinéticas	Relevância clínica
Tracto Gastrointestinal		
<u>RN e crianças:</u> peristaltismo reduzido e irregular, com prolongamento do tempo de esvaziamento gástrico <u>RN:</u> pH intragástrico elevado (>4) <u>Crianças:</u> elevada intestinal	Velocidade de absorção diminuída (T_{max} aumentado) sem compromisso da biodisponibilidade	Potencial atraso no início de acção farmacológica, após administração oral
Compartimentos corporais		
<u>RN e crianças:</u> massa adiposa e muscular reduzidas, aumento do conteúdo em água total e extracelular	Volume de distribuição aparente aumentado em fármacos hidrofílicos e V_d reduzido em lipofílicos	Necessidade de adequação da dose, para alcançar concentrações plasmáticas terapêuticas.
Ligação às proteínas plasmáticas		
<u>RN:</u> concentração de albumina diminuída, com menor afinidade de ligação	Aumento da concentração sanguínea do fármaco livre (fármacos com elevada afinidade para ligação) com aumento do V_d e potencial toxicidade	Necessidade de ajuste da dose para fármacos com elevada afinidade para as proteínas plasmáticas (> 70%). Níveis plasmáticos próximos do limite inferior da "margem terapêutica"
Actividade dos sistemas enzimáticos metabolizadores		
<u>RN e crianças:</u> isoformas imaturas do citocromo P450 e enzimas de fase II, com padrões de desenvolvimento e expressão irregulares <u>Crianças 1-6 anos:</u> aumento aparente de actividade para alguns sistemas enzimáticos (valores superiores ao adulto) <u>Adolescentes:</u> actividade idêntica à do adulto após a puberdade	<u>RN e crianças:</u> Clearance plasmática diminuída especialmente nos primeiros meses de vida. Aumento do tempo de semi-vida de eliminação. <u>Crianças 1-6 anos:</u> Aumento da clearance plasmática (tempo de semi-vida de eliminação reduzido) em especial nos substratos farmacológicos das enzimas metabolizadoras.	<u>RN e crianças:</u> Aumento do tempo de intervalo entre doses e/ou redução das doses de manutenção. <u>Crianças 1-6 anos:</u> Aumento da dose e/ou diminuição do tempo de intervalo entre as doses, em fármacos extensamente metabolizados pelos sistemas enzimáticos.
Excreção renal		
<u>RN e crianças:</u> Taxa de filtração glomerular reduzida (primeiros 6 meses) e secreção tubular activa reduzida (primeiros 12 meses). Valores do adulto são alcançados aos 24 meses.	Diminuição da eliminação renal e acumulação de fármacos e/ou metabolitos activos excretados por via renal. Clearance plasmática reduzida e tempo de semi-vida de eliminação renal aumentado durante os 3 primeiros meses de vida.	Aumento do tempo de intervalo entre doses e/ou redução das doses de manutenção, durante os 3 primeiros meses de vida.

4.3.5 FARMACODINAMIA

Numa perspectiva farmacodinâmica, as diferenças entre adultos e crianças estão relacionadas com as funções dos receptores, sistemas efectores e mecanismos de homeostasia.

As funções dos receptores não estão ainda completamente desenvolvidas na população pediátrica e o efeito farmacológico esperado (determinado pela via mecanística do receptor) pode ser qualitativamente diferente do observado no adulto.

O conhecimento relativo à ontogenia e maturação dos receptores a população pediátrica, não se encontra desenvolvido. Desta forma, a resposta inadequada a uma concentração farmacológica aparentemente eficaz pode ser devida à presença/ausência de receptores, à ligação inadequada do fármaco ao receptor, à deficiente sinalização metabólica/celular após a interacção fármaco-receptor, ou à impossibilidade de resposta por parte de órgãos ou tecidos.

Cada um destes processos (maturação bioquímica e estrutural) evolui a diferentes ritmos durante o desenvolvimento, até um ponto em que o órgão adquire completamente a capacidade de resposta a um estímulo farmacológico.

A maturação que ocorre nas diferentes fases do desenvolvimento humano, permite explicar alguns efeitos paradoxais (ex. sedação com anfetaminas, hiperexcitabilidade com anti-histamínicos H_1) e também algumas patologias (icterícia por aumento de bilirrubina não conjugada ou encerramento prematuro do *ductus arteriosus* pela utilização materna de anti-inflamatórios).

É fundamental reconhecer os efeitos farmacológicos sobre o crescimento do organismo (ex. corticóides, quinolonas).

As diferenças farmacodinâmicas entre adultos e crianças são mais importantes e complexas que as farmacocinéticas, porque mais difíceis de antecipar (Bertz & Granneman 1997).

5. DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM PEDIATRIA

5.1 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E DA SEGURANÇA

A norma orientadora da investigação clínica de medicamentos na população pediátrica (ICH E11 2001) identifica os principais pontos críticos no desenvolvimento de medicamentos em pediatria e propõe medidas para uma avaliação ética, segura e eficiente dos medicamentos nesta população.

A avaliação dos efeitos farmacológicos na população pediátrica deverá ser feita sem compromisso do seu bem-estar e o programa de desenvolvimento pediátrico não deverá atrasar a finalização dos ensaios a decorrer ou a disponibilidade de medicamentos para adultos (ICH E11 2001).

Na mesma norma orientadora é referido que o início do desenvolvimento clínico pediátrico dependerá do tipo de fármaco, da patologia a tratar, e deve ser levada em conta a segurança e a eficácia das alternativas farmacológicas existentes.

No caso de patologias específicas em pediatria, o programa pediátrico deverá ser completo e efectuado em crianças, com excepção da segurança / tolerância iniciais (normalmente obtidas em adultos).

No caso de outras patologias, o início do desenvolvimento clínico pediátrico poderá ser mais tardio (para evitar a exposição desnecessária a fármacos potencialmente ineficazes e inseguros), durante os ensaios de Fase II⁴⁰ e III⁴¹, dependendo da gravidade da patologia e/ou opções terapêuticas alternativas.

Caso o fármaco constitua um considerável benefício terapêutico em pediatria, o desenvolvimento clínico pediátrico deverá ser iniciado mais cedo e os resultados destes estudos submetidos com o pedido de AIM.

⁴⁰ Ensaios terapêuticos exploratórios: Ensaios exploratórios da eficácia a ensaios de segurança em doentes (ICH M3 2000).

⁴¹ Ensaios terapêuticos confirmatórios: Ensaios confirmatórios da eficácia a ensaios de segurança em doentes (ICH M3 2000).

5.2 ENSAIOS FARMACOCINÉTICOS EM PEDIATRIA

A norma orientadora “CHMP/EWP/147013/2004/Corr. Guideline on the role of the pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population” (EMA 2006c) refere-se à utilização de dados farmacocinéticos no desenvolvimento de fármacos para pediatria.

A informação relativa à farmacocinética (dados de eficácia/segurança clínica, obtidos em adultos) deve ser utilizada para a extrapolação para crianças (ICH E11 2001) ou para sub-populações pediátricas diferentes daquelas a que os dados se referem (EMA 2006c).

A relevância na população pediátrica dos dados de eficácia obtidos em adultos (para fármacos com actuação sistémica) depende da semelhança entre os seguintes factores:

- a etiologia e evolução da patologia, bem como a indicação terapêutica
- o mecanismo de acção e efeito farmacológico / terapêutico (esperado)

No caso de exposições semelhantes entre adultos e crianças, provocarem uma eficácia semelhante, a extrapolação para crianças dos dados relativos à eficácia em adultos pode ser efectuada recorrendo apenas a modelos farmacocinéticos (EMA 2006c). Neste caso deverão ser efectuados estudos de farmacocinética em todas as sub-populações pediátricas destinatárias, bem como estudos de segurança (ICH E11 2001). O mesmo critério será utilizado para a extrapolação de dados de eficácia entre diferentes sub-populações pediátricas.

Para fármacos com uma farmacocinética linear no adulto, os estudos de farmacocinética de dose-única na população pediátrica, constituem normalmente informação suficiente para a selecção da dose (ICH E11 2001).

Os estudos farmacocinéticos serão contudo insuficientes para fármacos cujos níveis plasmáticos não sejam proporcionais à eficácia, ou quando a relação entre a concentração/resposta possa ser diferente entre crianças e adultos (ICH E11 2001). Nestes casos, o efeito farmacológico deverá ser estudado com recurso à avaliação dos efeitos farmacodinâmicos relacionados com a eficácia clínica.

Desta forma, poderá ser confirmada a eficácia clínica antecipada e definidas as doses e concentrações necessárias para atingir os efeitos farmacodinâmicos (ICH E11 2001) (CDER 1998).

Quando não existe correlação entre a eficácia clínica e a concentração farmacológica, poderão ser utilizados dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD) ou biomarcadores, para extrapolação da eficácia (EMA 2006c). Neste caso deverá ser avaliada a previsibilidade do biomarcador, bem como a relevância da relação PK/PD nos estudos de escalonamento de dose e estudos de dose-múltipla, de forma a documentar adequadamente a dose seleccionada (EMA 2006c).

Esta estratégia PK/PD, combinada com dados de segurança, poderá evitar a necessidade de ensaios clínicos em pediatria (ICH E11 2001).

A norma orientadora da FDA relativa aos estudos de farmacocinética pediátricos *“General Considerations for Pediatric Pharmacokinetic Studies for Drug and Biological Products”* (CDER 1998), tem uma posição idêntica à Europeia, considerando que a eficácia pediátrica pode ser extrapolada de ensaios clínicos adequados e bem controlados em adultos, complementados com outras informações obtida de doentes pediátricos, tais como estudos de farmacocinética.

Poderão não ser necessários estudos em todos e cada um dos grupos etários, desde que os dados de um dos grupos estudados possibilitem a sua extrapolação para outros grupos. De notar, contudo, que ensaios exclusivos de farmacocinética ou de segurança apenas, nas populações pediátricas, terão mais possibilidades de serem suficientes, se o efeito do medicamento se encontrar devidamente caracterizado, relativamente aos parâmetros farmacocinéticos mais importantes (CDER 1998). Nos casos da inexistência de correlação farmacocinética entre adultos e crianças (ex. medicamentos tópicos), provavelmente será necessário desenvolver um ensaio clínico. De acordo com esta norma orientadora da FDA, estas exigências em termos de estudos necessários, serão discutidas caso a caso. (CDER 1998).

Os estudos de farmacocinética em pediatria são normalmente efectuados em crianças doentes, em virtude dos dados recolhidos reflectirem melhor a utilização clínica do fármaco (apesar de conduzirem a uma maior variabilidade interindividual, que em voluntários são) (ICH E11 2001).

As propriedades físicas, químicas, farmacológicas e farmacocinéticas de cada substância activa de um medicamento, estão bem estudadas para o adulto. Porém o

mesmo não acontece para as crianças, quer porque os processos fisiológicos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação, sofrem notáveis modificações durante a maturação biológica, quer porque também existe uma variabilidade de respostas individuais entre doentes.

Relativamente ao desenho dos estudos a utilizar e especificidades das diferentes sub-populações pediátricas, estas são apresentadas na Tabela 5.1.

Tabela 5.1: Sinopse das especificidades das sub-populações pediátricas e suas implicações nos resultados farmacocinéticos (Fonte: CDER 1998, ICH E11 2001 e EMEA 2006c)

População	Características	Considerações PK especiais
Prematuro	Patofisiologia e resposta farmacológica únicas e não comparáveis com outras sub-populações	Raramente é possível extrapolar resultados de adultos ou de crianças mais velhas
RN	Alterações rápidas dos parâmetros PK Vd alterado devido à composição corporal (maior conteúdo em água extracelular / menor conteúdo em gordura) Relação SC/peso aumentada Imaturidade da barreira hematoencefálica e substâncias endógenas (bilirrubina) Absorção oral mais imprevisível que em crianças mais velhas Eliminação hepática e renal imaturas, com alterações rápidas com o desenvolvimento Susceptibilidade aumentada para efeitos tóxicos	Ensaio PK desenhado especificamente com correlações entre medidas PK, biomarcadores e etapas de maturidade fisiológica Adaptação das doses nas primeiras semanas de vida
Lactente	Maturação rápida do SNC Desenvolvimento do sistema imunitário Crescimento corporal Absorção oral mais previsível e normalizada Continuação da maturação rápida dos sistemas de eliminação hepática e renal	Clearance de alguns fármacos aumentada para valores superiores aos do adulto, entre 1-2 anos Considerável variabilidade interindividual em relação aos padrões de maturação metabólica
Criança	Maturação hepática e metabólica (enzimas de fase I e II) Crescimento e desenvolvimento psicomotor	Parâmetros PK menos preditivos no grupo dos 2-4 anos Considerável variabilidade interindividual em relação aos padrões de maturação metabólica
Adolescente	Maturação sexual Crescimento rápido e desenvolvimento neurocognitivo Início da puberdade variável (mais cedo no sexo feminino – 9 anos) com possível interferência na actividade enzimática e metabólica.	Parâmetros PK muitas vezes semelhantes aos do adulto, sendo normalmente suficientes estudos PK confirmatórios

5.3 AVALIAÇÃO NÃO CLÍNICA DE SEGURANÇA

O desenvolvimento de medicamentos é um processo por etapas que inclui a avaliação dos resultados relativos à qualidade do medicamento, os seus resultados pré clínicos (ou não clínicos) e clínicos, com informação recolhida respectivamente em animais e no Homem.

Os primeiros ensaios de exposição no Homem são estudos de dose única, seguidos de escalonamento de dose e ensaios de administração reiterada (ou dose repetida) de curta duração, que se destinam a avaliar parâmetros farmacocinéticos e de tolerância (Estudos de Fase I – Ensaios de farmacologia humana). Estes ensaios são normalmente efectuados em voluntários sãos, mas podem incluir doentes.

A próxima fase do desenvolvimento clínico consiste em ensaios de eficácia exploratória e ensaios de segurança em doentes (Ensaios de fase II – Estudos terapêuticos exploratórios). Esta fase é seguida de ensaios confirmatórios da eficácia e segurança, na população com a patologia (Ensaios de Fase III – Ensaios terapêuticos confirmatórios). (ICH M3 2000)

Os objectivos da avaliação não clínica da segurança incluem a caracterização dos efeitos tóxicos relativos a órgãos-alvo, a dependência da dose, a relação com a exposição e potencial reversibilidade.

Utilidade dos resultados não clínicos farmacológicos e toxicológicos:

- Identificação de órgãos e tecidos-alvo
 - Identificação da necessidade de monitorização específica
 - Identificação do perfil toxicológico
 - Selecção de doses e regimes iniciais
-

Esta informação é fundamental para a determinação de uma dose inicial segura, nos ensaios clínicos, e para a identificação dos parâmetros que devem ser monitorizados, na avaliação de potenciais efeitos adversos.

As diferentes possibilidades de correlação entre resultados clínicos e não clínicos encontram-se representadas seguinte na matriz de confusão (Tabela 5.2)

Tabela 5.2: Efeito preditivo dos dados toxicológicos animais (Matriz de confusão – correlação da dados clínicos e não clínicos)

		Toxicidade Humana	
		Presença	Ausência
Toxicidade Animal	Presença	A	B
	Ausência	C	D

As situações A, B, C e D apresentados na tabela de contingências, representam os diferentes resultados da comparação dos dois modelos (toxicidade humana e animal). As diferentes situações entre a correlação dos dados clínicos (humanos) e não clínicos (animais) serão:

- A. representa os “verdadeiros positivos”, em que existe toxicidade animal e em que os dados clínicos confirmam a sua ocorrência.
- B. diz respeito aos “falsos positivos”, ou seja, existem dados de toxicidade animal, mas os dados clínicos não detectam ou confirmam.
- C. representa os “falsos negativos” – o modelo animal não detecta toxicidade, mas a sua presença é assinalada nos dados clínicos.
- D. representa os “verdadeiros negativos”, isto é, não foi determinada toxicidade no modelo animal e a sua presença também não foi detectada nos dados de observação clínica.

Da explicação apresentada facilmente se compreende que num modelo de avaliação baseado na correlação entre resultados clínicos e não clínicos, existem dois tipos de erro de previsão possíveis: os falsos positivos, ou erros de tipo I, e os falsos negativos, ou erros de tipo II.

A previsão dos efeitos clínicos com base no modelo de avaliação de dados toxicológicos animais, não é isenta de dúvidas e por esta razão a situação pediátrica – com as alterações inerentes ao desenvolvimento – representa um desafio ainda maior.

Juntamente com dados clínicos, os estudos pré-clínicos poderão constituir uma mais valia para detectar efeitos no desenvolvimento e para gerar sinais de potenciais efeitos adversos, para seguimento e monitorização (*follow up*) em ensaios clínicos ou uso clínico.

A norma orientadora “*Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals*” (ICH M3 2000) harmoniza os requerimentos para ensaios não clínicos de segurança, necessários para apoiar o desenvolvimento de ensaios clínicos de medicamentos no homem. As suas recomendações incluem os seguintes ensaios:

5.3.1 FARMACOLOGIA DE SEGURANÇA

Os ensaios de farmacologia de segurança investigam potenciais efeitos farmacodinâmicos indesejáveis, sobre as funções fisiológicas vitais. Devem integrar a avaliação do sistema cardiovascular, respiratório e nervoso central e ser efectuados antes da exposição humana. Esta avaliação pode ser integrada nos estudos de toxicidade, ou conduzida separadamente.

5.3.2 TOXICOCINÉTICA E FARMACOCINÉTICA

A toxicocinética pretende descrever a exposição sistémica no animal e a sua relação com a toxicidade. O conhecimento sobre a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do fármaco é fundamental para a interpretação dos estudos farmacológicos e toxicológicos e para comparar as possíveis vias metabólicas (animal/Homem) e a sua relevância clínica. Os dados relativos à exposição em animais deverão ser avaliados antes dos ensaios clínicos.

5.3.3 ESTUDOS DE TOXICIDADE

TOXICIDADE AGUDA

Os ensaios de toxicidade aguda (dose única) permitem analisar resultados como a toxicidade intrínseca (aguda); a relação dose/efeito, a definição da dose apropriada; os sinais e sintomas de sobredosagem e a espécie apropriada para os ensaios, entre outros. A toxicidade aguda (dose única) deverá ser avaliada em duas espécies de mamíferos, antes da exposição humana.

TOXICIDADE DE DOSE REPETIDA

Os estudos toxicológicos de administração reiterada (toxicidade crónica) podem ser de curta ou longa duração e permitem analisar a relevância para o Homem dos efeitos

adversos; definir as margens de segurança e assegurar o desenvolvimento clínico paralelo, entre outras.

Deverá ser avaliada em duas espécies de mamíferos (uma espécie não roedora). A duração dos ensaios de toxicidade de dose repetida está relacionada com a duração do tratamento, indicação terapêutica e duração do ensaio clínico. (ICH M3 2000) Recomenda-se que a duração destes ensaios seja igual ou superior à duração do ensaio clínico em humanos.

Duração dos ensaios de toxicidade de dose repetida na União Europeia:

- Para permitir a realização de ensaios de fase I e II

2 semanas em roedores e não roedores para ensaios de dose única.

2 semanas em roedores e não roedores para ensaios com a duração de até 2 semanas.

1 mês em roedores e não roedores para ensaios com a duração de até 1 mês.

3 meses em roedores e não roedores para ensaios com a duração de até 3 meses.

6 meses em roedores e não roedores para ensaios com a duração de até 6 meses.

6 meses em roedores e crónica em não roedores para ensaios com a duração superior a 6 meses.

- Para permitir a realização de ensaios de fase III

1 mês em roedores e não roedores para ensaios com a duração de até 2 semanas.

3 meses em roedores e não roedores para ensaios com a duração de até 1 mês.

6 meses em roedores e 3 meses em não roedores para ensaios com a duração de até 3 meses.

6 meses em roedores e administração crónica em não roedores para ensaios com duração superior a 3 meses.

5.3.4 GENOTOXICIDADE

A avaliação da genotoxicidade – potencial mutagénico – deverá estar concluída antes da primeira exposição em humanos.

Pode incluir testes *in vitro* para avaliação de alterações cromossómicas ou mutações, e ensaios adicionais no caso de resultados positivos ou inconclusivos.

Os resultados do conjunto de ensaios de genotoxicidade⁴² devem estar disponíveis antes do início dos ensaios clínicos de fase II.

⁴² ICH Topic S 2 B - Genotoxicity: A Standard Battery for Genotoxicity Testing of Pharmaceuticals, CPMP/ICH/174/95 - Note for guidance on genotoxicity: a standard battery for genotoxicity testing of pharmaceuticals, March 1998, <<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/017495en.pdf>> [Acesso em 2006]

5.3.5 TOLERÂNCIA LOCAL

A sua avaliação (caso seja necessária) deverá estar concluída antes da exposição no Homem, podendo fazer parte dos estudos de toxicidade geral. A via de administração em animais deverá ser relevante, em relação à via de administração clínica proposta.

5.3.6 CARCINOGENICIDADE

Os ensaios de carcinogenicidade destinam-se a avaliar o potencial tumorigénico do medicamento. Antes da realização de ensaios clínicos, normalmente não são requeridos os estudos completos de carcinogenicidade (excepto quando existem razões para a sua avaliação). As condições a que devem obedecer estes ensaios⁴³ determinam que (sendo necessários) poderão ser concluídos após a aprovação do medicamento.

5.3.7 TOXICIDADE REPRODUTIVA

A avaliação da toxicidade reprodutiva permite antecipadamente revelar qualquer efeito na reprodução dos mamíferos, sendo investigada com exposição desde a concepção até à maturidade sexual (ICH S5 1994)

A necessidade de estudos específicos de toxicidade reprodutiva depende da população que será exposta ao medicamento.

No caso de homens e mulheres não férteis (ex. esterilizadas ou pós menopáusicas) poderão ser incluídos em ensaios de fase I e II desde que tenha sido feita uma avaliação relevante dos órgãos reprodutores masculinos/femininos, nos ensaios de toxicidade de dose repetida.

Antes do início dos ensaios de fase III, deverá ser efectuado um ensaio da fertilidade masculina.

No caso de mulheres em idade fértil, a possível exposição embrionária/fetal não intencional (sem conhecimento dos potenciais riscos/benefícios envolvidos) poderão limitar a sua inclusão em ensaios clínicos.

⁴³ ICH Topic S 1 A - The Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals, CPMP/ICH/140/95 - Note for guidance on the need for carcinogenicity studies of Pharmaceuticals, July 2006, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/014095en.pdf>, [Acesso em 2006]

Existem actualmente diferenças regionais (EUA, EU e Japão) relativas ao início dos estudos de toxicidade reprodutiva, para permitir a inclusão de mulheres em idade fértil, nos ensaios clínicos. Nas 3 regiões, os resultados dos estudos de toxicidade relativa ao desenvolvimento pré e pós-natal, deverão ser submetidos com o pedido de autorização do medicamento. No caso de mulheres em idade fértil (que não utilizem métodos de controle da natalidade) ou mulheres grávidas, será necessário o conjunto completo de estudos de toxicidade reprodutiva (todos os segmentos) e de genotoxicidade, antes da sua inclusão em qualquer ensaio clínico.

Na Tabela 5.3 apresenta-se um resumo dos estudos não clínicos descritos na norma orientadora “*Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals*” (ICH M3 2000)

Tabela 5.3: Estudos não clínicos necessários para iniciar ensaios clínicos (ICH M3 2000)

Fases dos ensaios clínicos	Tipos de estudos não clínicos necessários para iniciar ensaios clínicos	Características
<u>Ensaios clínicos de fase I</u> (farmacocinética, tolerância)	Farmacologia de segurança Toxicidade aguda em duas espécies de mamíferos Toxicidade de dose repetida com duração dependente da duração do ensaio clínico Tolerância local, Genotoxicidade <i>in vitro</i> .	No final do ensaio de fase I devem ser conhecidos dados de farmacocinética. Se o ensaio de fase I for realizado em mulheres em idade fértil ou mulheres grávidas, são também necessários estudos de toxicidade reprodutiva em todos os segmentos (I, II e III) e o conjunto completo de testes de genotoxicidade. Se o ensaio for realizado em população pediátrica, são também necessários todos os segmentos da reprodução, e todos os testes de genotoxicidade. Devem ser considerados estudos em animais jovens e estudos de carcinogénese.
<u>Ensaios clínicos de fase II</u> (explorar a eficácia e avaliar a segurança)	Estudos de toxicidade de dose repetida com a duração dependente do ensaio Conjunto completo dos testes de genotoxicidade.	
<u>Ensaios clínicos de fase III</u> (confirmar a eficácia e a segurança)	Estudos de toxicidade de dose repetida com duração dependente da duração do ensaio Fertilidade masculina	Se os ensaios forem realizados em mulheres em idade fértil são, também, necessários estudos para determinação de efeito sobre a fertilidade feminina (segmento I), para além dos testes de teratogenicidade. Considerar a necessidade de estudos de carcinogenicidade e estudos em animais jovens.

As características gerais dos diferentes estudos não clínicos apresentados, encontram-se referidas na Tabela 5.4. Nela são referidas as principais normas orientadoras relativas aos ensaios não clínicos, apresentados em função da fase de desenvolvimento do medicamento.

Tabela 5.4: Características dos ensaios não clínicos em função da fase de desenvolvimento do medicamento

Fase de desenvolvimento do medicamento	Tipo / características do ensaio não clínico	Normas orientadoras
Farmacologia de segurança		
<u>Ensaio clínico de fase I</u>	Avaliação da toxicidade sobre o SNC (roedor), sistema cardiovascular (cão) e respiratório (roedor)	ICH S7A ¹ ICH S7B ²
	Estudos acessórios baseados nos resultados preliminares destes estudos ou nos resultados de toxicidade	
<u>Ensaio clínico de fase II e III</u>	Necessidade de estudos estabelecida caso a caso, em função dos resultados clínicos obtidos anteriormente	
Genotoxicidade		
<u>Ensaio clínico de fase I</u>	Testes <i>in vitro</i> .	ICH M3 2000
	Sem necessidade de testes <i>in vivo</i> , excepto quando os resultados sejam positivos ou inconclusivos	ICH S2A ³ ICH S2B ⁴
<u>Ensaio clínico de fase II e III</u>	Testes <i>in vivo</i> em roedores (micronúcleo da medula óssea)	ICH M3 2000 ICH S2A ³ ICH S2B ⁴
Toxicidade (aguda e de dose repetida)		
<u>Ensaio clínico de fase I</u>	Roedores (normalmente o rato) e não roedores (normalmente o cão) até 1 mês. Toxicidade aguda – duas espécies (possível o escalonamento da dose)	ICH M3 2000
<u>Ensaio clínico de fase II</u>	Rato e cão até 6 meses	ICH M3 2000
<u>Ensaio clínico de fase III</u>	Cão (9 ou 12 meses) Carcinogenicidade	ICH M3 2000
Toxicidade reprodutiva		
<u>Ensaio clínico de fase I e II</u>		
Homem e mulher não fértil	Sem necessidade de ensaios, desde que exista avaliação dos órgãos reprodutores masculinos/femininos, nos ensaios de toxicidade.	ICH M3 2000 ICH S5 1994
Mulher em idade fértil	Normalmente necessário o conjunto completo de estudos de toxicidade reprodutiva (todos os segmentos). Diferenças regionais	ICH M3 2000
Mulher grávida	nos requerimentos para inclusão em ensaios clínicos.	ICH S5 1994
<u>Ensaio clínico de fase III</u>		
Homem	Necessidade de estudos de fertilidade masculina	ICH M3 2000

¹ ICH Topic S 7 A - Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals, CPMP/ICH/539/00 - Note for guidance on safety pharmacology studies for human pharmaceuticals, June 2001, <<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/053900en.pdf>>, [Acesso em 2006]

² CH Topic S 7 B - CPMP/ICH/423/02 - Note for guidance on the nonclinical Evaluation of the Potential for delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals, Nov 2005 <<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/042302en.pdf>>, [Acesso em 2006]

³ ICH Topic S 2 A - Genotoxicity: Specific Aspects of Regulatory Genotoxicity Tests for Pharmaceuticals (CPMP/ICH/141/95) Note for guidance on genotoxicity: specific aspects of regulatory genotoxicity tests for pharmaceuticals, April 1996, <<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/014195en.pdf>>, [Acesso em 2006]

⁴ H Topic S 2 B - Genotoxicity: A Standard Battery for Genotoxicity Testing of Pharmaceuticals, CPMP/ICH/174/95 - Note for guidance on genotoxicity: a standard battery for genotoxicity testing of pharmaceuticals, March 1998, <<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/017495en.pdf>> [Acesso em 2006]

5.4 AVALIAÇÃO DO RISCO EM PEDIATRIA

A norma orientadora “*Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals*” (ICH M3 2000) anteriormente apresentada, refere-se aos ensaios em pediatria no seu ponto 11:

- Quando os doentes pediátricos são incluídos em ensaios clínicos, os resultados de segurança da exposição prévia em adultos representam a fonte de informação mais relevante e estão normalmente disponíveis antes dos ensaios clínicos em crianças.
- Antes da exposição em crianças deverão também estar disponíveis os resultados dos ensaios de toxicidade de dose repetida, o conjunto completo de ensaios de toxicidade reprodutiva e o conjunto completo de ensaios de genotoxicidade.
- Os ensaios em animais jovens devem ser considerados caso a caso e especialmente quando os resultados dos ensaios em animais adultos, ou os de segurança clínica, se revelarem inconclusivos ou insuficientes.
- Os ensaios de carcinogenicidade deverão ser considerados antes da exposição prolongada na população pediátrica.

Relativamente à avaliação da segurança em pediatria, a norma orientadora “*CHMP/EWP/147013/2004/Corr. Guideline on the role of the pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population*” (EMA 2006c) refere que a exposição ao fármaco em doentes pediátricos, deverá ser avaliada pela comparação com os dados obtidos nos ensaios não clínicos, recorrendo se necessário à utilização de animais jovens.

Existem efeitos adversos e interações farmacológicas que ocorrem nas crianças e não os adultos, devido ao facto dos sistemas em desenvolvimento responderem de forma diferente, em relação aos organismos adultos e com uma maturação completa. Por outro lado, o processo dinâmico de crescimento e desenvolvimento pode não manifestar o efeito adverso de forma aguda, mas apenas numa fase tardia do crescimento e maturação (ICH E11 2001). Este possível atraso na manifestação do efeito adverso farmacológico, implica a necessidade de monitorização sistemática após exposição. Na população pediátrica a avaliação de segurança deverá incluir estudos de monitorização a longo prazo, para avaliar os possíveis efeitos

farmacológicos no desenvolvimento esquelético, comportamental, cognitivo, sexual e imunológico. (ICH E11 2001).

O desenvolvimento de medicamentos para crianças exige com frequência considerações especiais relativamente ao programa de ensaios de segurança não clínicos, porque os dados resultantes da população adulta e animais podem não ser facilmente extrapolados para a situação pediátrica.

Os resultados dos ensaios de farmacocinética são fundamentais para permitir uma adequada extrapolação das doses terapêuticas, entre diferentes populações. Da mesma forma, a farmacocinética associada à avaliação toxicológica (toxicocinética) é importante para estabelecer parâmetros de avaliação nos ensaios não clínicos.

A avaliação do risco (e margem de segurança) em medicamentos pediátricos encontra-se esquematizada na Figura 5.1. Este esquema tenta elucidar a importância dos dados farmacocinéticos, na avaliação da segurança dos medicamentos, na população pediátrica. Nele se apresenta o papel ideal dos dados de farmacocinética (PK) e de farmacodinamia (PD), na avaliação do perfil *biocinético* do medicamento para crianças.

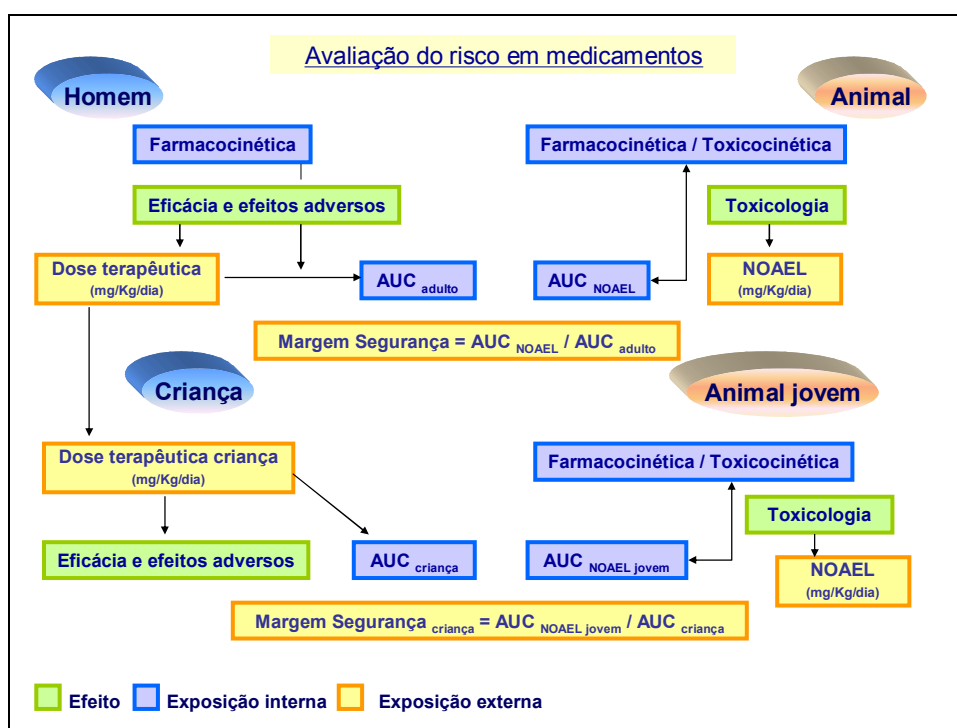


Figura 5.1: A avaliação da segurança / risco em medicamentos para crianças (Adaptado de Zwart *et al.* 2004)

Os riscos da administração de fármacos a crianças são diferentes dos observados em adultos, como resultado dos seguintes factores (Zwart *et al.* 2004):

Exposição interna – Refere-se ao perfil farmacocinético, sendo afectado pelas diferenças fisiológicas existentes entre adultos e crianças.

Efeito farmacológico – Refere-se ao perfil farmacodinâmico – resultado da exposição interna ao fármaco – que pode ser diferente entre adultos e crianças, sendo amplamente influenciado pela sensibilidade alterada dos tecidos/sistemas de rápido desenvolvimento (“intervalos de sensibilidade”) da criança, em relação ao adulto.

Os dados dos ensaios não clínicos (estudos de toxicidade em roedores e não roedores) – incluindo parâmetros toxicocinéticos – permitem conhecer o NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) para determinado fármaco. Desta forma obtêm-se informação acerca da exposição interna ao fármaco – expressa pela concentração sanguínea da referida dose (AUC_{NOAEL}). A relação entre esta exposição e a exposição determinada no homem (após a dose terapêutica máxima) representa a chamada “margem terapêutica” – válida apenas em adultos. (Figura 5.1)

Os modelos baseados em animais jovens são utilizados para a determinação da exposição interna no animal jovem (AUC_{NOAEL}) que seja relevante para a população pediátrica. A relação entre a exposição no animal jovem e a exposição extrapolada dos resultados clínicos em adultos (ou determinada por ensaios PK pediátricos) permite determinar uma “margem terapêutica” adequada para a população pediátrica (Figura 5.1).

A integração das diferenças farmacodinâmicas nos processos farmacocinéticos, de forma a um prever um efeito farmacológico, é extraordinariamente difícil. Poderão ser utilizados modelos farmacocinéticos baseados na fisiologia (PBPK – *Physiologically based pharmacokinetic*) que são modelos preditivos acerca do comportamento do fármaco no organismo imaturo (comportamento caracterizado por relações não lineares) (Zwart *et al.* 2004).

Estes programas PBPK podem ajudar a prever a exposição interna na criança com uma idade específica ($AUC_{Criança}$), sendo depois comparada com a exposição interna no animal (AUC_{NOAEL}) e permitir calcular a margem de segurança na criança (que será comparada com a do adulto). Estes modelos assumem que a relação entre os parâmetros PK e a biodinâmica dos efeitos adversos são semelhantes em adultos e crianças, o que nem sempre se verifica (Zwart *et al.* 2004). Os resultados relativos à

exposição interna em animais adultos (AUC_{NOAEL}) não serão suficientes para estimar uma margem de segurança em crianças. Em muitos casos a exposição interna tem que ser avaliada em animais jovens (Zwart *et al.* 2004).

De acordo com as *guidelines* para o desenvolvimento de fármacos para a população pediátrica (CDER 1998, EMEA 2006c), é necessária informação em relação à exposição interna na criança ($AUC_{Criança}$). Este dado é muito útil para o ajuste da dose na criança, com base nas diferenças farmacocinéticas que possam existir entre o adulto e a criança. No entanto, o ajuste da dose baseado apenas em parâmetros farmacocinéticos implica que a relação entre parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos (entre adultos e crianças), é idêntica, o que não é correcto.

A maior preocupação surge pelo facto da exposição se efectuar durante os processos de desenvolvimento, a qual pode resultar em efeitos graves (irreversíveis) no organismo em desenvolvimento. Desta forma, mesmo que seja avaliada a exposição interna em animais jovens, a questão dos “intervalos de sensibilidade” permanece por avaliar (pois estas poderão ser diferentes entre o homem e o animal).

Na avaliação da segurança em ensaios não clínicos, o que é válido para um adulto não o será certamente quando entramos no âmbito da pediatria. Assim, a exposição durante os “intervalos críticos” e sensíveis do desenvolvimento, deverá merecer uma atenção especial e ser integrada na avaliação do risco em medicamentos para crianças.

6. ENSAIOS NÃO CLÍNICOS EM ANIMAIS JOVENS

6.1 ENQUADRAMENTO REGULAMENTAR NOS EUA E EU DOS ENSAIOS NÃO CLÍNICOS EM ANIMAIS JOVENS

Os ensaios não clínicos em animais jovens (EAJ) constituem o tema central das normas orientadoras “*Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products*” (CDER 2006), aprovada em Fevereiro de 2006 pela FDA e “*Guideline on the need for non-clinical testing in juvenile animals on human pharmaceuticals for paediatric population*” (EMA 2005), aprovada em Setembro de 2005 pela EMA.

O objectivo principal dos ensaios não clínicos para permitir o desenvolvimento de medicamentos para a população pediátrica é obter informação acerca das diferenças potenciais no perfil de segurança (margem de segurança) observado em adultos (EMA 2005).

A norma orientadora da EMA relativa à necessidade de avaliação não clínica em animais jovens (EMA 2005), refere-se ao seu papel na avaliação da segurança não clínica, durante o processo de investigação e desenvolvimento de medicamentos para uso pediátrico. A avaliação do binómio benefício/risco em pediatria deverá ser baseado em resultados de farmacocinética e segurança, resultantes dos ensaios clínicos e não clínicos.

Contudo, existem medicamentos que apresentam diferenças no perfil farmacológico, entre adultos e crianças, devidas às suas diferenças farmacocinéticos / farmacodinâmicos, já referidas anteriormente.

O conjunto básico dos ensaios não clínicos em animais adultos, ou a informação clínica de segurança em humanos, pode não ser adequada e/ou suficiente para a previsão das diferenças PK/PD (que afectam o perfil de segurança), em todas as sub-populações pediátricas. Esta inadequação verifica-se especialmente em sistemas imaturos (e em desenvolvimento) como o cerebral, o pulmonar, o renal, o reprodutor e o sistema imunitário (EMA 2005).

Assim, os EAJ devem ser considerados quando os resultados de segurança clínica e os resultados de ensaios não clínicos⁴⁴ se revelarem insuficientes para a avaliação da segurança numa determinada sub-população pediátrica. (EMA 2005, ICH M3 2000)

6.1.1 UTILIDADE DOS ENSAIOS EM ANIMAIS JOVENS

Os estudos de toxicidade não clínica são tradicionalmente destinados ao desenvolvimento pré-natal, com avaliação muito limitada dos efeitos no desenvolvimento pós-natal. No entanto, é normalmente aceite que os sistemas orgânicos com um significativo desenvolvimento pós-natal têm um maior risco de apresentar toxicidade farmacológica (EMA 2005).

Como os animais jovens apresentam normalmente características de desenvolvimento idênticas às da população pediátrica, poderão ser considerados modelos adequados para a avaliação do efeito farmacológico nesta população (EMA 2005).

De acordo com a norma orientadora da EMA relativa à necessidade de avaliação não clínica em animais jovens (EMA 2005), a utilização de ensaios de toxicidade em animais jovens pode ser justificável nas seguintes situações:

- Resultados em ensaios não clínicos que indiquem toxicidade para órgãos-alvo ou toxicidade sistémica que seja relevante para os sistemas em desenvolvimento
- Possíveis efeitos no crescimento e/ou desenvolvimento na sub-população pediátrica destinatária do medicamento
- Efeito farmacológico possa afectar órgãos em desenvolvimento.

A utilização de ensaios de toxicidade em animais jovens não será normalmente necessária em medicamentos com um uso bem estabelecido, especialmente nos casos em que o medicamento já tenha sido utilizado para outras indicações terapêuticas em pediatria.

A norma orientadora da FDA (CDER 2006) refere ainda que os EAJ não serão necessário nos casos em que:

- Tenha sido identificada toxicidade e/ou risco em fármacos da mesma classe farmacológica e a recolha de dados adicionais não altere este facto

⁴⁴ normalmente baseados em resultados de tratamento de ratos durante 6 semanas e cães durante 6 meses (Baldrick 2004)

- Existam resultados clínicos adequados e não tenham sido observadas reacções adversas preocupantes durante a utilização clínica
- Toxicidade em órgãos-alvo não seja previsivelmente alterada com a sensibilidade associada ao desenvolvimento, em virtude do órgão-alvo em questão se encontrar no seu estado de maturação completa.

Os EAJ podem ser importantes na avaliação das reacções adversas nos organismos em desenvolvimento (mesmo quando os ensaios em adultos – humanos ou animais – tenham a capacidade de as prever) para investigar possíveis sinais de toxicidade, para estudar a sua reversibilidade ou possível agravamento, bem como para estabelecer parâmetros de segurança (EMEA 2005).

Devem ainda ser consideradas as potenciais diferenças entre sistemas imaturos e com maturação completa, nos diversos órgão-alvo, especialmente se os diferentes parâmetros investigados são semelhantes e/ou relevantes na população pediátrica (EMEA 2005, CDER 2006).

Estes ensaios são especialmente relevantes quando existe uma toxicidade identificada em adultos, num órgão que tenha um desenvolvimento significativo após o nascimento (EMEA 2005, CDER 2006), conforme apresentado na Tabela 6.1.

Tabela 6.1: Diferenças funcionais entre adultos e crianças, no desenvolvimento dos sistemas fisiológicos mais importantes (EMEA 2005, CDER 2006)

<i>Sistema orgânico</i>	<i>Característica</i>	<i>Referência</i>
<u>Sistema Nervoso</u>	Desenvolvimento até à adolescência tardia/idade adulta.	Rice & Barone 2000
<u>Sistema reprodutor</u>	Desenvolvimento até à adolescência tardia/idade adulta	Zoetis & Walls 2003
<u>Sistema pulmonar</u>	Desenvolvimento até aos 2 anos de vida	Burri 1997
<u>Sistema imunitário</u>	Desenvolvimento até aos 5 anos (níveis de IgG) e 12 anos de vida (níveis de IgA)	Miyawaki <i>et al.</i> 1981
<u>Sistema renal</u>	Desenvolvimento até 1 ano de vida	Radde 1985
<u>Sistema ósseo</u>	Desenvolvimento e maturação durante todo o período infantil, até aos 25-30 anos	Zoetis & Walls 2003
<u>Sistema gastrointestinal</u>	Desenvolvimento funcional até 1 ano de vida, com consequências directas na biodisponibilidade, eliminação e biotransformação	Walthall <i>et al.</i> 2005

Nas Tabelas 6.2 e 6.3 são apresentados alguns exemplos de estudos não clínicos em animais jovens, que ilustram a sua utilização / utilidade na avaliação não clínica relativa ao desenvolvimento de medicamentos em pediatria.

Tabela 6.2: Exemplos de ensaios e animais jovens que previram a toxicidade relacionada com a idade pediátrica (CDER 2006)

Medicamento	Estudo não clínico em animais jovens
Fenobarbital	O efeito do fenobarbital na performance cognitiva em crianças foi previsto por ensaios experimentais, onde foi estudado o seu efeito no desenvolvimento do sistema nervoso em roedores (Diaz <i>et al.</i> 1977; Fonseca <i>et al.</i> 1976; Farwell <i>et al.</i> 1990)
Hexaclorofeno	A vulnerabilidade dos recém nascidos (humanos) para a neurotoxicidade do hexaclorofeno foi avaliada em modelos animais com ratos e macacos em desenvolvimento (Towfighi 1980)
Verapamil	A sensibilidade aumentada das crianças em relação às complicações cardiovasculares induzidas pelo verapamil foi avaliada em estudos animais (ratos e coelhos), que demonstraram a uma sensibilidade elevada do coração imaturo para o bloqueio dos canais de cálcio. (Skvraneck <i>et al.</i> 1986; Boucek <i>et al.</i> 1984)
Teofilina	O aumento do risco de convulsões em crianças muito jovens, medicadas com teofilina, foi previsto por estudos do seu efeito convulsivante, em roedores (ratinhos) durante o seu desenvolvimento (Mares <i>et al.</i> 1994; Yokoyama <i>et al.</i> 1997)

Tabela 6.3: Exemplos de ensaios e animais jovens que demonstraram a toxicidade pós-natal relacionada com o desenvolvimento, induzida por medicamentos (CDER 2006)

Medicamento ou Classe farmacológica	Estudo não clínico em animais jovens
Metanfetamina	Debilidade neurológica e comportamental em ratos adultos, após exposição precoce na fase pós-natal à metanfetamina (Vorhees <i>et al.</i> 1994)
Metilfenidato	Efeitos do metilfenidato no crescimento e função endócrina em ratos jovens (Greeey & Kizer 1980; Pizzi <i>et al.</i> 1987)
Antagonistas dos receptores glutamínérgicos NMDA	Neurodegeneração com características de apoptose em ratos recém nascidos tratados com antagonistas dos receptores glutamínérgicos do tipo NMDA . (Ikonomidou <i>et al.</i> 1999)
Vigabatrina	Mielinização reduzida e deterioração nos axónios induzidas em ratos na fase de pré-desmame, tratados com vigabatrina. (Sidhu <i>et al.</i> 1997)
Fluoxetina	Alterações a longo prazo na inervação serotoninérgica em ratos jovens expostos à fluoxetina durante o período de desenvolvimento precoce. (Wegerer <i>et al.</i> 1999)
Fluorquinolonas	Condrotoxicidade e patologia das articulações em animais imaturos (cães) tratados com fluorquinolonas (Stahlmann <i>et al.</i> 1997)

6.1.2 PLANEAMENTO DE ENSAIOS EM ANIMAIS JOVENS

O desenvolvimento destes ensaios dependerá da informação recolhida através dos resultados dos ensaios clínicos em adultos e ensaios não clínicos desenvolvidos anteriormente em animais adultos (EMA 2005).

Alguns aspectos a considerar na avaliação da necessidade e planeamento de ensaios e animais jovens (EMA 2005, CDER 2006)

- Aspectos clínicos

Medicamentos indicados em patologias predominantes ou específicas em pediatria

Medicamentos indicados em patologias graves ou que colocam a vida em risco

Duração do tratamento em pediatria (sua relação com as fases críticas e mais sensíveis de desenvolvimento)

Idade da população pediátrica

Resultados do tratamento pediátrico com um medicamento com estrutura química e/ou classe farmacológica semelhantes

Farmacodinamia dos tecidos ou órgãos-alvo

Resultados clínicos em adultos (incluindo reacções adversas)

Resultados farmacocinéticos relevantes

- Aspectos não clínicos

Relevância dos dados existentes, relativos aos ensaios não clínicos em animais

Existência de reacções adversas e/ou irreversíveis

Identificação de tecidos ou órgãos-alvo

Mecanismo de acção

Exposição em órgãos com desenvolvimento pós-natal significativo (resultados PK)

Toxicidade pré e pós-natal revelam exposição suficiente nos animais jovens (antes do desmame)

Toxicidade pré e pós-natal revelam reacções graves na descendência

Alteração nas margens de segurança do efeito não clínico (em relação à exposição no adulto)

Resultados de EAJ relativos a medicamento com estrutura química e/ou classe farmacológica semelhantes

Diferenças temporais no desenvolvimento de animais jovens, em relação à população pediátrica

DURAÇÃO DOS ENSAIOS EM ANIMAIS JOVENS

A duração do ensaio e a idade dos animais no início do ensaio dependerão do sistema de órgãos em desenvolvimento passível de ser afectado pelo medicamento, e da idade da população pediátrica destinatária (EMA 2005).

A duração do tratamento prevista para a população pediátrica deve ser considerada em relação à duração das fases mais sensíveis do desenvolvimento: uma exposição relativamente curta em RN, pode incluir um período mais sensível de intervalos de desenvolvimento (“*development windows*”), que uma exposição prolongada em

crianças pré-puberes, cujo desenvolvimento ocorre durante um período de tempo mais alargado (CDER 2006).

Dada a variabilidade do desenvolvimento pós-natal, em diferentes períodos do desenvolvimento pediátrico, o conceito de tratamento prolongado pode ter assim diferentes significados, consoante a sub-população pediátrica considerada (CDER 2006).

Se for previsível a existência de reacções adversas em sistemas com um longo período de desenvolvimento (ex. cérebro, esqueleto, sistema imunitário) os animais deverão ser avaliados até à idade adulta (Tabela 6.4).

Caso as reacções adversas ocorram previsivelmente em sistemas com um período de desenvolvimento relativamente curto (ex. rim, pulmões), a duração do ensaio pode ser confinada especificamente ao período de desenvolvimento relevante (EMEA 2005).

Tabela 6.4: Fase de desenvolvimento em função da idade em várias espécies (Adaptado de Gad 2001)

	<i>RN</i>	<i>Lactente</i>	<i>Criança</i>	<i>Adolescente</i>	<i>Adulto</i>
Espécies					
Rato (<i>semanas</i>)	0-1	1-3	3-9	9-13	> 13
Cão (Beagle) (<i>meses</i>)	0-0.75	0.75-1.5	1.5-5	5-9	> 9
Homem (<i>anos</i>)	0-0.1	0.1-2	2-12	12-18	> 18

A idade dos animais (no início do tratamento) deve ser determinada pelos parâmetros de desenvolvimento pós-natal. Estes devem ser relevantes e comparáveis à fase de desenvolvimento preconizada na indicação pediátrica.

A Figura 6.1 apresenta as idades aproximadas dos animais normalmente utilizados nos ensaios não clínicos, que correspondem a uma determinada fase de desenvolvimento. A extrapolação temporal entre animais em desenvolvimento e o desenvolvimento do organismo humano é muitas vezes dificultada pelo período de desenvolvimento no animal ser muito compacto, pelas suas diferentes velocidades de maturação e pela presença de funcionalidades específicas, nos diferentes sistemas de órgãos.

Figura 6.1: Idade aproximada de diferentes espécies, em fases de desenvolvimento equivalentes (Fonte: US Environmental Protection Agency, retirado de USEPA, 2002)

Rat		Mouse		Rabbit		Beagle dog		Human	
Life stage	Age	Life stage	Age	Life stage	Age	Life stage	Age	Life stage	Age
Embryonic	GD 0–16	Embryonic	GD 0–15	Embryonic	GD 0–19	Embryonic	GD 0–30?	Embryonic	GD 0–58
Fetal ^a	GD 16–22 (22–23 days)	Fetal	GD 15–20 (18–22 days)	Fetal	GD 19–32 (30–32 days)	Fetal	GD 30–63 (53–71 days)	Fetal	GD 58–267
Neonate ^b	PND 0–14	Neonate	PND 0–14	Neonate	PND 0–21?	Neonate	PND 0–21	Neonate	PND 0–30
Weaning ^c	PND 21	Weaning	PND 21 (19–28)	Weaning	PND 42 (42–56)	Weaning	PND 42	Infancy	PND 30– 1 yr
								Toddler	2–3 yrs
Young	PND 22–35	Young	PND 21–35	Young	PND 42–?	Young	1.5–5 mos	Preschool	3–6 yrs
								Elementary school age	6–12 yrs
Puberty	PND 35–60	Puberty	PND 35–?	Puberty	3–8 mos	Puberty	5–7 mos	Adolescence	12–21 yrs
Sexual maturity	2.5–3 mos	Breeding age	1.5–2 mos	Breeding age	6–9 mos	Breeding age	12 mos	Young adult	21–40 yrs
Mature adult	5–18 mos	Mature adult		Mature adult		Mature adult		Mature adult	40–65 yrs?
Old adult	18 mos–2 yrs+	Old adult		Old adult		Old adult	~15 yrs	Old adult	>65 yrs?

Legenda:

a – duração do período gestacional entre parêntesis

b – alguns desenvolvimentos no período pós-natal em roedores, ocorrem durante o período uterino em humanos

c – duração do período de desmame entre parêntesis

GD = dia gestacional

PND = dia após o nascimento

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO NOS ENSAIOS EM ANIMAIS JOVENS

Deverá ser utilizada a via de administração proposta para utilização na população pediátrica, a não ser que os resultados dos ensaios revelem que uma via de administração alternativa será mais relevante para o Homem (EMEA 2005, CDER 2006). As particularidades relacionadas com a via de administração em animais foram investigadas por Baldrick (2004) e apresentam-se na Figura 6.2.

As seguintes particularidades relacionadas com a via de administração, podem condicionar o planeamento dos ensaios em animais jovens:

- A idade mínima para a administração oral e subcutânea em cães e ratos é de 1 dia de vida
- A idade mínima para administração intravenosa (dose repetida) em ratos é de 21 dias de vida
- A administração intra-nasal em ratos só pode ser efectuada a partir dos 7 dias de vida

- A exposição por inalação em roedores com 1 dia de vida, resulta na realidade numa exposição corporal total.

Route	Species	Minimum age
Oral	Rat	1–4 days
Oral	Dog	1 day
Subcutaneous	Rat	1 day
Subcutaneous	Dog	1 day
Intravenous (single dose)	Rat	3 days
Intravenous (single dose)	Rabbit	1 day
Intravenous (repeated dose)	Rat	21 days
Intravenous (repeated dose)	Rabbit	14 days
Intravenous (continuous dosing)	Dog	2 months
Inhalation (whole body)	Rat	1 day
Inhalation (nose only)	Rat	7 days
Inhalation (nose only)	Dog	10 days–3 weeks

Figura 6.2: Idade mínima para utilização de diferentes vias de administração em animais jovens (retirado de Baldrick 2004)

O cão é a espécie mais indicada para a administração intravenosa e recolha de amostras sanguíneas.

Existem dificuldades práticas com a utilização de determinadas vias de administração, em algumas das espécies: a idade do animal condiciona a utilização das vias de administração, que poderiam ser a escolha mais adequada. No entanto, o objectivo principal destes ensaios é a identificação de risco potencial na utilização em pediatria e as pequenas diferenças na exposição e distribuição (devidas à via de administração) terão muito pouco significado na avaliação final deste objectivo (EMEA 2005).

PERÍODO DE EXPOSIÇÃO

O período de exposição é um factor importante no planeamento de EAJ, pois o período de tratamento preconizado pode corresponder a um período de rápido crescimento e desenvolvimento pós-natal.

Se o fármaco se destina ao tratamento de crianças durante num período de rápido crescimento e desenvolvimento pós-natal, é fundamental avaliar um modelo animal que atravessasse uma fase correspondente de crescimento e desenvolvimento (CDER 2006).

Os sistemas de órgão e tecidos apresentam períodos de maturação específicos, para diferentes espécies (*vide* 6.2 – Comparação inter-espécies do desenvolvimento anatómico e funcional em diferentes sistemas de órgãos)

A informação acerca das comparações relativas ao desenvolvimento, entre as espécies animais utilizadas na avaliação não clínica e o homem, é fundamental para permitir uma escolha adequada do período de exposição. Esta informação poderá ser utilizada para auxiliar na escolha dos períodos de exposição e na avaliação do desenvolvimento específico de sistemas de órgão, em diferentes modelos animais (CDER 2006).

Os animais jovens e imaturos possuem um desenvolvimento cronológico acelerado, em relação ao Homem, o que facilita a avaliação dos efeitos a longo prazo, após exposições curtas ou prolongadas, utilizando parâmetros de avaliação bem definidos (CDER 2006).

SELECÇÃO DA ESPÉCIE

O desenvolvimento de medicamentos para pediatria levanta dificuldades na identificação da espécie animal relevante para a avaliação de segurança, necessária para permitir os ensaios clínicos na população pediátrica.

A espécie do animal jovem a ser utilizado, deve ser apropriada à avaliação da toxicidade, em parâmetros que sejam relevantes na população pediátrica (EMEA 2005).

Factores que podem influenciar a escolha da espécie nos EAJ (CDER 2006):

- Perfil do medicamento (Farmacologia, PK, PD)
 - Período de desenvolvimento comparativo, relativo aos sistemas relevantes na avaliação, entre animais jovens e doentes pediátricos
 - Sensibilidade da espécie seleccionada, para uma toxicidade específica
-

Nos ensaios de toxicidade de dose repetida, os ratos e cães são (tradicionalmente) as espécies respectivamente roedoras e não roedoras de primeira escolha, mas poderão existir outras espécies mais apropriadas, considerando as propriedades farmacodinâmicas, farmacocinéticas e toxicológicas do medicamento em causa (ex. perfil metabólico inadequado quando comparado com o humano) (EMEA 2005).

Em medicamentos bem caracterizados através dos ensaios clínicos e não clínicos em organismos adultos, a investigação da toxicidade em animais jovens é (normalmente) suficiente numa única espécie, utilizando animais de ambos os sexos (EMEA 2005).

A espécie que se revele mais sensível e relevante para a avaliação da toxicidade relativa ao desenvolvimento, poderá não ser a utilizada devido a limitações técnicas (ex. não se recomendam estudos na fase de pré-desmame em primatas, pelo risco elevado de rejeição materna). Por outro lado, na maioria dos ensaios em animais jovens verifica-se que o pragmatismo prevalece pois o rato continua a ser a espécie mais utilizada (Zwart *et al.* 2004)

PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS E TOXICOCINÉTICOS

Apesar da dificuldade na recolha de amostras sanguíneas em animais jovens, os dados de toxicocinética ($C_{máx}$ e AUC) poderão ser necessários para confirmar os níveis exposição nos diferentes grupos tratados, bem como para possibilitar a investigação de parâmetros identificados como problemáticos (carecendo de monitorização) (EMEA 2005).

Estes dados só serão necessários na avaliação da eficácia/segurança, caso as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do animal jovem, sejam comparáveis à situação pediátrica, na fase de desenvolvimento considerada.

A fase de desenvolvimento nos animais jovens deverá ser (caso possível) comparável à fase de desenvolvimento da população pediátrica destinatária (EMEA 2005).

SELECÇÃO DE DOSES

O objectivo principal dos EAJ é avaliar a sua sensibilidade em relação às reacções farmacológicas do medicamento e identificar reacções nos organismos em desenvolvimento.

Assim, a dose mais elevada não deverá ser tóxica (devendo ser seleccionada da zona inferior da curva de dose-resposta estabelecida em animais adultos) (EMEA 2005).

A dose mais baixa deverá produzir níveis de exposição semelhantes aos calculados para a exposição clínica na população pediátrica. Caso a diferença entre estas doses seja relativamente pequena, não será necessária uma dose intermédia (EMEA 2005).

Para permitir a correlação entre os resultados obtidos nos animais jovens e os resultados obtidos nos animais adultos, deverá ser incluída uma dose comum aos dois estudos (normalmente NOAEL⁴⁵ ou NOEL⁴⁶).

A norma orientadora da FDA (CDER 2006) preconiza a utilização de 3 níveis de dose: dose que produza uma toxicidade identificável; dose intermédia que permita demonstrar uma relação dose-resposta e uma dose que não apresente toxicidade – NOAEL⁴⁶.

PARÂMETROS A AVALIAR

A selecção dos parâmetros a monitorizar é fundamental para a avaliação das reacções do medicamento no organismo em desenvolvimento, especialmente no crescimento global dos sistemas de órgãos que se desenvolvem após o nascimento.

Exemplos de alguns parâmetros mínimos exigíveis serão: medidas de crescimento, índices externos de maturação sexual, peso corporal, sinais físicos, peso de órgãos, entre outros. Deverá ser considerada a possibilidade de utilização de ensaios *in vitro* para avaliar a toxicidade em órgãos-alvo, bem como a inclusão de grupos satélite, para avaliar a reversibilidade ou consequências a longo prazo, das potenciais reacções adversas (EMA 2005).

Para diferenciar os efeitos agudos, dos efeitos manifestados a longo prazo, será conveniente a avaliação de alguns parâmetros imediatamente após cada administração do medicamento (EMA 2005).

ESTUDOS MODIFICADOS

A avaliação dos animais jovens pode ser integrada nos estudos de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva pré e pós-natal, com as modificações necessárias para a análise dos parâmetros referidos anteriormente.

Toxicidade de dose repetida

Os estudos de toxicidade de dose repetida, sendo modificados e adaptados, poderão fornecer em determinados casos, informação geral acerca de potenciais riscos.

⁴⁵ No Observed Adverse Effect Level

⁴⁶ No Observed Effect Level

Nestes ensaios modificados (inclusão da avaliação de parâmetros toxicológicos relacionados com o desenvolvimento) o tratamento deverá ser iniciado em animais mais jovens que os normalmente utilizados nos ensaios para avaliação da toxicidade de dose repetida (normal, não modificado).

O ensaio modificado deverá continuar até que o período de desenvolvimento (ou idade preconizada na indicação pediátrica) seja atingido no modelo animal (CDER 2006).

A informação recolhida a partir destes estudos poderá ser comparada com os dados recolhidos em animais adultos da mesma espécie, para avaliar se os efeitos observados são específicos dos animais jovens (sensibilidade relacionada com o desenvolvimento) (CDER 2006).

Toxicidade reprodutiva pré e pós-natal

O objectivo geral da avaliação da toxicidade reprodutiva é a detecção de efeitos imediatos e latentes, durante um ciclo de vida completo: desde a concepção numa geração, até à concepção na geração seguinte (ICH S5 1994).

O objectivo dos estudos de efeitos pré e pós-natal, incluindo comportamento materno é o de detectar efeitos indesejáveis na grávida/lactante e no desenvolvimento embrionário/fetal e da descendência, por exposição da mãe desde a implantação ao desmame (Tabela 6.5).

Tabela 6.5: Fases do ciclo de vida reprodutivo, consideradas na avaliação da toxicidade reprodutiva (ICH S5 1994)

Fase	Período	Parâmetros a avaliar
A	Pré-acasalamento - concepção	Função reprodutora do macho e fêmea; desenvolvimento e maturação dos gametas e comportamento; fecundação
B	Concepção - implantação	Função reprodutora da fêmea (FRF); desenvolvimento pré-implantação e implantação.
C	Implantação - fecho da fenda palatina	FRF; desenvolvimento embrionário e formação dos órgãos vitais.
D	Fecho da fenda palatina - final da gravidez	FRF; desenvolvimento e crescimento fetal; desenvolvimento e crescimento dos órgãos.
E	Nascimento - desmame	FRF; adaptação do recém-nascido à vida extra-uterina; desenvolvimento e crescimento durante o aleitamento.
F	Desmame - maturidade sexual	Desenvolvimento e crescimento pós-aleitamento, adaptação à vida independente; função sexual completa.

O estudo da toxicidade relativa ao desenvolvimento (*developmental toxicity*) refere-se a qualquer efeito adverso que ocorra antes de ser atingido o estado adulto. Contempla efeitos induzidos ou manifestados durante as fases embrionária, fetal ou pós-natal (ICH S5 1994).

Este conceito encontra-se intimamente relacionado com o conceito de “intervalo de susceptibilidade” relacionados com períodos críticos de desenvolvimento orgânico.

Os estudos de toxicidade reprodutiva pré e pós-natal, incluindo a função materna, são conduzidos durante as fases C a F do processo reprodutivo (Tabela 6.5), sendo avaliados normalmente os seguintes parâmetros (ICH S5 1994):

- aumento da toxicidade relativamente a não grávidas;
- morte pré e pós-natal da descendência;
- alteração no desenvolvimento e crescimento;
- deficiência funcional da descendência (comportamento/maturação/reprodução).

A avaliação dos parâmetros dos estudos em animais jovens (toxicidade relativa ao desenvolvimento) poderá ser efectuada com recurso a um ensaio modificado de toxicidade reprodutiva, no período pré e pós-natal (EMEA 2005).

Os parâmetros a avaliar podem ser adicionados a um estudo de toxicidade de reprodução já planeado, modificando-o, para investigar a toxicidade em animais numa fase de desenvolvimento semelhante ao da população pediátrica que se pretende investigar.

Alguns factores a considerar para levar a cabo um estudo de reprodução modificado incluem: a quantidade de substância activa e/ou metabolitos relevantes que são excretados no leite materno (durante a amamentação) e que constituem níveis de exposição nos animais lactentes, órgãos em desenvolvimento que serão expostos no período pré-desmame, o desenvolvimento físico e avaliações histopatológicas (CDER 2006).

Quando um estudo de toxicidade pré e pós-natal é utilizado para avaliar algum aspecto específico da toxicidade juvenil, deverá ser alargado para incluir parâmetros adequados (*endpoints*) relacionados com o desenvolvimento (EMEA 2005).

6.1.3 INÍCIO DE ENSAIOS EM ANIMAIS JOVENS, EM RELAÇÃO AO DESENVOLVIMENTO CLÍNICO

Caso sejam considerados necessários, os resultados dos EAJ deverão estar disponíveis antes do início dos ensaios clínicos em pediatria (EMA 2005).

A necessidade de iniciar estes ensaios em medicamentos para patologias específicas em pediatria, ou patologias graves e com risco de vida e sem alternativas terapêuticas, será avaliada caso a caso, podendo alguns estudos ser adaptados, adiados ou mesmo omitidos (EMA 2005).

A norma orientadora da FDA (CDER 2006) apresenta algumas diferenças em relação a esta questão, em função do período de exposição ao medicamento em doentes pediátricos. Assim, os resultados dos EAJ deverão estar disponíveis antes do início dos EC em pediatria, nos casos da exposição ao medicamento na população pediátrica ser prolongada (doença crónica) ou curta, ou quando não existam dados clínicos suficientes para permitir ensaios clínicos em pediatria.

As razões para esta posição são apresentadas seguidamente:

- Exposição prolongada: A maioria dos ensaios em pediatria não envolve exposições prolongadas porque os ensaios são normalmente de curta duração (6 meses). Assim, não é avaliada a toxicidade clínica numa doença crónica. Nestes casos, os EAJ deverão avaliar a exposição prolongada ao medicamento e estar concluídos antes da autorização do medicamento.
- Exposição de curta duração: Os EAJ podem permitir identificar toxicidades únicas e não detectáveis em animais adultos. Assim, os parâmetros a monitorizar poderão ser incluídos no planeamento de ensaios clínicos em pediatria.

6.1.4 UTILIZAÇÃO DOS RESULTADOS DOS ENSAIOS EM ANIMAIS JOVENS

De acordo com a norma orientadora da FDA (CDER 2006), quando são identificados riscos (efeitos adversos) nos ensaios não clínicos em animais jovens, estes resultados poderão ser utilizados de diferentes formas:

- Identificação de biomarcadores que poderão ser úteis na monitorização das populações pediátricas, nos ensaios clínicos

- No caso de não ser possível a utilização de biomarcadores (não identificados, ou de utilização insegura), a informação farmacocinética recolhida pode ser útil na extrapolação para a utilização clínica do medicamento (ex. determinado efeito adverso é relacionado com uma determinada exposição sistémica). Através da monitorização da concentração sanguínea do medicamento (correlacionada com a sua exposição sistémica), é possível minimizar a probabilidade do aparecimento de um efeito adverso identificado.
- Se a toxicidade identificada através da exposição em animais jovens não for aceitável, estes resultados podem contra-indicar a investigação do medicamento em ensaios clínicos na população pediátrica.
- A identificação de efeitos adversos manifestados tardiamente (ou irreversíveis) poderá ser utilizada na elaboração de requisitos para monitorização clínica, em ensaios de pós-comercialização.
- Os resultados dos ensaios em animais jovens poderão também servir para restringir uma indicação terapêutica pediátrica proposta, apenas a algumas das sub-populações terapêuticas.

6.2 COMPARAÇÃO INTER-ESPÉCIES DO DESENVOLVIMENTO ANATÓMICO E FUNCIONAL EM DIFERENTES SISTEMAS DE ÓRGÃOS

Os sistemas de órgãos e tecidos apresentam períodos de maturação específicos, para diferentes espécies (CDER 2006).

Em cada espécie, os diferentes sistemas de órgãos possuem diferentes ritmos de desenvolvimento. Para cada uma das fases de desenvolvimento, têm sido referidos períodos alargados e períodos mais específicos de susceptibilidade ao risco (Selevan *et al.* 2000).

A comparação inter-espécies do desenvolvimento anatómico e funcional, poderá auxiliar na escolha adequada do período de exposição; na avaliação do desenvolvimento específico de sistemas de órgãos (em diferentes modelos animais), podendo contribuir ainda para a selecção da espécie mais adequada na avaliação do risco em pediatria.

A comparação do desenvolvimento entre as diferentes espécies permite identificar etapas críticas no desenvolvimento de órgãos e sistemas de órgãos, que correspondem a períodos de maior sensibilidade a qualquer agente farmacológico.

Apresentamos seguidamente uma análise relativa à comparação inter-espécies do desenvolvimento anatómico e funcional, nos seguintes sistemas:

- | | |
|-----------------------|---------------------------|
| 1. Sistema nervoso | 5. Sistema imunitário |
| 2. Sistema reprodutor | 6. Sistema renal |
| 3. Sistema ósseo | 7. Sistema hepático |
| 4. Sistema pulmonar | 8. Sistema cardiovascular |

O objectivo desta revisão é a análise da informação relativa ao desenvolvimento pós-natal, em modelos animais, e a sua comparação com o desenvolvimento humano, de forma a auxiliar a compreensão da potencial toxicidade em organismos imaturos.

Esta análise poderá auxiliar no desenho, planeamento e avaliação dos ensaios em animais jovens, integrados na avaliação da segurança no desenvolvimento de fármacos em pediatria.

Tanto a informação relativa ao desenvolvimento humano, quanto a relativa aos modelos animais, não constitui uma determinação precisa dos períodos de desenvolvimento, em virtude da sua inerente variabilidade, bem como dos diferentes parâmetros analisados.

6.2.1 SISTEMA NERVOSO

O desenvolvimento cerebral é considerável no período neonatal em roedores e no período fetal em humanos (Rice & Barone 2000).

A proliferação celular inicial no cerebelo ocorre em dois períodos: o primeiro período é fetal no Homem e nos roedores; o segundo período de desenvolvimento e proliferação tem início na fase fetal e continua durante a infância, no Homem e ocorre inteiramente na fase pós-natal em roedores (Rice & Barone 2000).

A mielinização cerebral é finalizada cerca de 2 meses após o nascimento, em roedores; enquanto no Homem a mielinização inicia-se durante a fase pré-natal e continua até à idade adulta de 30 anos (Scheuplein *et al* 2002). Considerações inapropriadas (ou desconhecimento) das diferenças nas fases de desenvolvimento, pode resultar numa falsa interpretação da toxicidade neuronal.

A comparação entre as diferentes espécies, do desenvolvimento anatómico e funcional do sistema nervoso, é apresentada na Tabela 6.6.

Tabela 6.6: Comparação inter-espécies do desenvolvimento anatómico e funcional no Sistema Nervoso (adaptado de CDER 2006)

Parâmetro relativo ao desenvolvimento	Período de desenvolvimento pós-natal			
	Humano (anos)	Primata não humano (semanas)	Cão (semanas)	Rato (dias)
Ligação máxima aos receptores do Glutamato ¹	1-2 (zona cortical) 2-16: ↓ VA	ND	ND	28 > 28: ↓ VA
Sistema MAO ²	2-4 (maxima densidade de receptores)	ND	ND	21-30 VA
Domínio ocular ³	0-3	ND	ND	21-35
Presença da camada germinativa externa do cerebelo ³	0.6-2	ND	ND	0-21
Final da fase de mielinização rápida ⁴	2	ND	ND	25-30
Desenvolvimento cognitivo. Atraso na resposta à aprendizagem ⁵	1-2	9-36	12-16	10-35

ND = Não disponível; VA = Valores idênticos aos do adulto; ↓ = decréscimo

¹ Ikonomidou et al. (1999)

² Rice & Barone (2000)

³ Sidhu et al. (1997); Kimmel & Buelke-Sam (1994)

⁴ Radde (1985)

⁵ Wood et al. (2004)

6.2.2 SISTEMA REPRODUTOR

Existe um padrão semelhante de desenvolvimento pós-natal do sistema reprodutor masculino, entre o Homem e os modelos animais apresentados na Tabela 6.7, mas uma análise mais detalhada, revela diferenças inter-espécies pertinentes (Marty *et al.* 2003).

Tabela 6.7: Idade pubertária em diferentes espécies (Fonte: Beckman & Feuston 2003, Marty *et al.* 2003)

Parâmetro relativo ao desenvolvimento	Período de desenvolvimento pós-natal				
	Humano (anos)	Primata não humano (anos)	Cão (dias)	Ratinho (dias)	Rato (dias)
Puberdade	11-12	2.5-3	180-240	35-45	40-60

As fases de desenvolvimento sexual em fêmeas animais são apresentadas na Tabela 6.8.

Tabela 6.8: Fases de desenvolvimento sexual em fêmeas animais (adaptado de Beckman & Feuston 2003)

Fases do desenvolvimento	Rato (dias)	Cão (Beagle) (semanas)	Primata não humano (meses)
Neonatal	0-7	0-3	0-3(4)
Infantil	8-21	3-5	Até 29
Jovem / Pré-púbere	22-37	5-24	27-30
Púbere	37-38	24-32	Até 43

A comparação entre as diferentes espécies, do desenvolvimento anatômico e funcional relativo aos sistemas reprodutores masculino e feminino, é apresentada na Tabela 6.9.

Tabela 6.9: Comparação inter-espécies do desenvolvimento anatômico e funcional nos sistemas reprodutor masculino e feminino (Fonte: Beckman & Feuston 2003, Marty *et al.* 2003)

Parâmetro relativo ao desenvolvimento	Período de desenvolvimento pós-natal			
	Humano (anos)	Primata não humano (anos)	Cão (meses)	Rato (dias)
Sistema reprodutor masculino				
Ciclo espermático ¹	0-10: Espermatócitos primários aumenta 6x (↑ rápido na puberdade) 13.4: Início da espermatogênese. Ejaculação durante a puberdade (média/tardia)	1: Espermatócitos primários 3: espermatozoides testiculares 3.5: Início do período fértil	6.5-7: testículos <i>Beagles:</i> 6.5-7 (epidídimo) <i>Fox Terrier:</i> 8-8.5 (esperma)	45: túbulos seminíferos (espermatogênese estimulada com ↑ testosterona)
Sistema reprodutor feminino				
Menarca ²	≈ 13 (8-14; Média=13.4)	2-3	8-12	36.4 (≈ 5 semanas)
Ovulação ²	6 ou mais meses (12-14) após menarca (Regularização dos ciclos menstruais, anos mais tarde) Função ovárica mantém-se até ≈ 30 anos	Elevada incidência de anovulação e ciclos de fase lútea curtos (fase pós-menarca)	8-14	29-38
Maturidade sexual / Fertilidade ²	11-16	2.6-3.5 (3-4)	6 (8) -12	50 ± 10
Estrogênio / estradiol ²	8-10: ↑ concentração (fase final puberdade)	2.5-3 (fase final puberdade)	ND	Concentração estradiol livre semelhante no período neonatal e adulto

ND = Não disponível; ↑ = aumento; ≈ - aproximadamente

¹ Marty *et al.* (2003)

² Rice & Barone (2000)

6.2.3 SISTEMA ÓSSEO

Nas espécies mamíferas a formação óssea inicia-se durante a vida fetal, na forma de cartilagem, sofrendo depois calcificação e transformando-se em osso. O crescimento ósseo linear ocorre nas metáfises – zona cartilaginosa que separa a diáfise (corpo do osso) da epífise (extremidades do osso) – que constituem os centros de ossificação. O período em que ocorre a fusão destes centros de ossificação com o corpo ósseo, determina o final do crescimento longitudinal.

O crescimento e desenvolvimento ósseo ocorrem de modo semelhante nas espécies mamíferas apresentadas na Tabela 6.10. Desta forma, qualquer um dos modelos animais apresentados, poderá ser apropriado para avaliar o crescimento esquelético pós-natal no Homem (Zoetis *et al.* 2003)

Tabela 6.10: Comparação inter-espécies do desenvolvimento anatómico e funcional no sistema ósseo (adaptado de CDER 2006)

Parâmetro relativo ao desenvolvimento	Período de desenvolvimento pós-natal					
	Humano (anos)	Primata não humano (anos)	Cão (anos)	Coelho (semanas)	Rato (semanas)	Ratinho (semanas)
Fusão dos centros de ossificação ^a da epífise distal do fémur	14-19	3-6	0.7-0.9	32	15-162	12-13
Fusão dos centros de ossificação ^a da epífise distal do úmero	12-19 ♀ 12-20 ♂	2-5	0.6-0.7	32	4.4-22.5	3

^a Indicador do final do crescimento longitudinal (normalmente de desenvolvimento pós-natal)

6.2.4 SISTEMA PULMONAR

As fases do desenvolvimento pulmonar (glandular, canalicular, sacular e alveolar) apresentados na altura do nascimento, apresentam diferenças inter-espécies que se encontram ilustradas na Figura 6.3:

Na altura do nascimento, os pulmões humanos têm menor número de alvéolos e encontram-se na fase de desenvolvimento alveolar (Zoetis & Hurtt 2003).

Quando nascem, os roedores não possuem alvéolos, pois os seus pulmões encontram-se na fase de desenvolvimento sacular. (Zoetis & Hurtt 2003).

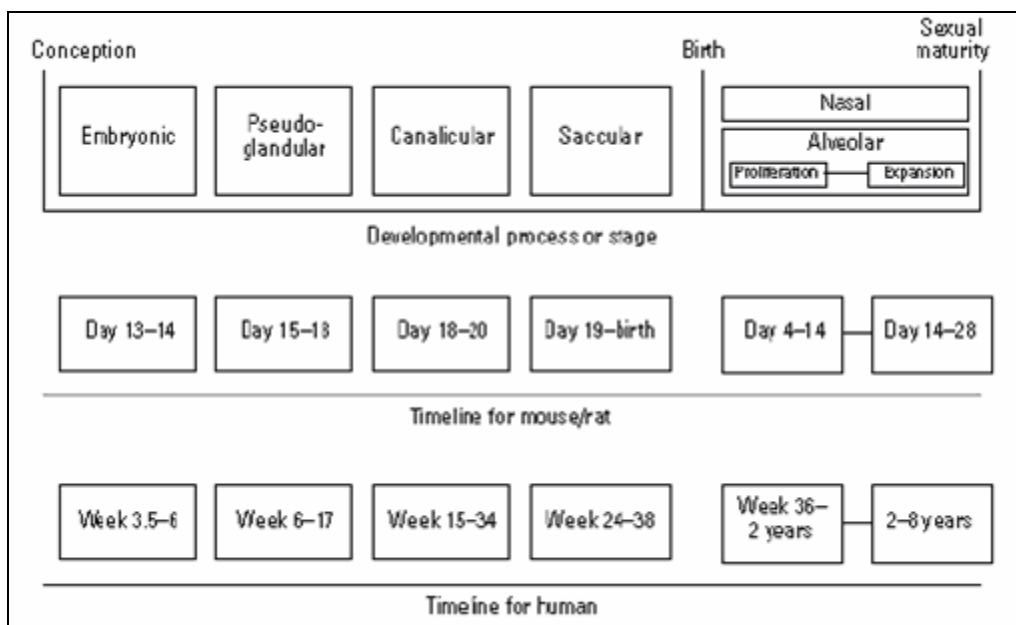


Figura 6.3: Etapas de desenvolvimento pulmonar no rato e no Homem (retirado de Dietert *et al.* 2000)

A comparação entre as diferentes espécies, do desenvolvimento anatómico e funcional relativo ao sistema pulmonar, é apresentada na Tabela 6.11.

Tabela 6.11: Comparação inter-espécies do desenvolvimento anatómico e funcional no sistema pulmonar (Fonte: Zoetis & Hurtt 2003b)

Parâmetro relativo ao desenvolvimento	Período de desenvolvimento			
	Humano (dias)	Rato (dias)	Ratinho (dias)	Cão (dias)
Início da formação alveolar ^{1,2,3}	Pré-natal	1-4	1-2	11: grau de maturação semelhante ao adulto humano ^a
Formação alveolar completada ^{1,2,3}	730	28	28	1 ano : Eficiência pulmonar semelhante à humana (20 anos) ^a

¹ Burri (1997)

² Merkus et al (1996)

³ Tschanz & Burri (1997)

^a Dados inconclusivos, segundo os autores

O rato parece ser um modelo animal aceitável para o estudo do sistema pulmonar na população pediátrica devido às semelhanças na sequência das fases de desenvolvimento pulmonar (Zoetis & Hurtt 2003b). As limitações deste modelo estão relacionadas com o início do desenvolvimento alveolar, podendo ser ultrapassadas pelo planeamento cuidadoso do início e duração do ensaio. O cão também parece ser uma espécie aceitável para avaliar a segurança toxicológica dos medicamentos com actuação preferencial no sistema pulmonar. O coelho, o porco e o macaco não são

considerados modelos animais aceitáveis do desenvolvimento pós-natal pulmonar em pediatria, devido à sua fase avançada (em relação ao Homem) no desenvolvimento pulmonar, na altura do seu nascimento (Zoetis & Hurtt 2003b).

6.2.5 SISTEMA IMUNITÁRIO

O organismo em desenvolvimento é considerado mais sensível que o do adulto, em relação a agentes que apresentem toxicidade imunológica (Barrow & Ravel 2005)

Ao analisar o desenvolvimento do sistema imunitário Dietert *et al.* (2000) identificaram diferentes intervalos funcionais (*functionally windows*) durante os quais seriam previsíveis diferentes vulnerabilidades, baseadas em factores biológicos considerados críticos no desenvolvimento pulmonar (Figura 6.4). Foram identificados 5 intervalos funcionais – períodos específicos de sensibilidade alterada no desenvolvimento imunológico – com base na avaliação de diferentes processos fisiológicos (Figura 6.4).

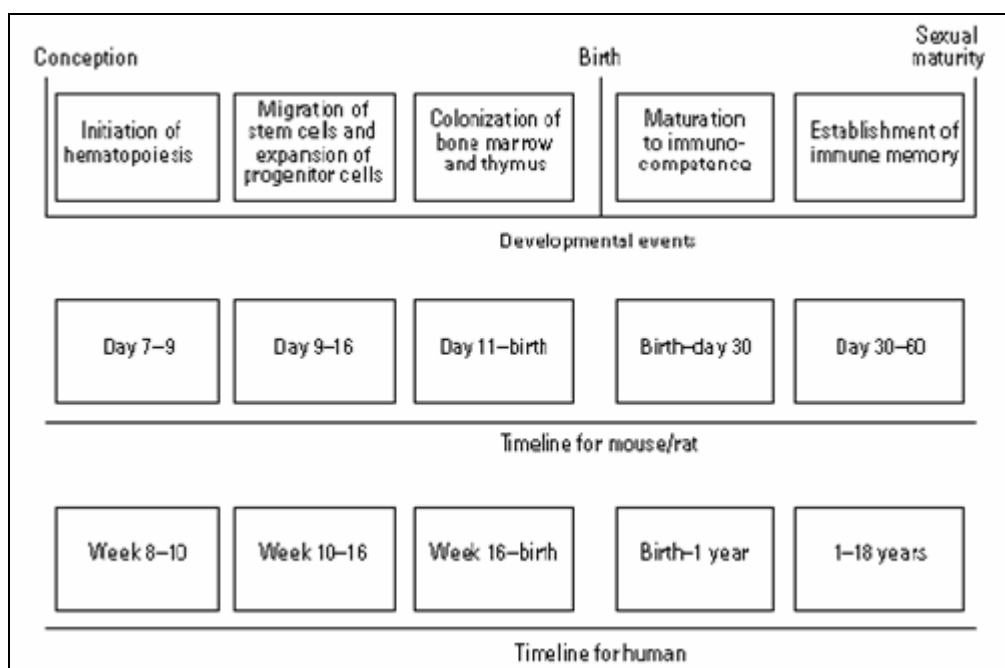


Figura 6.4: Etapas de desenvolvimento imunológico no rato e no Homem (retirado de Dietert *et al.* 2000)

Apesar da localização exacta destes 5 “períodos imunológicos” ao longo do tempo, variar entre humanos e roedores, a sequência do desenvolvimento imunológico é muito semelhante (Dietert *et al.* 2000).

Nos roedores, o desenvolvimento do sistema imunitário encontra-se atrasado em relação ao desenvolvimento no Homem (Tabela 6.11). Alguns processos fisiológicos com desenvolvimento pós-natal em roedores, ocorrem na fase fetal humana.

Tabela 6.12: Comparação inter-espécies do desenvolvimento funcional no sistema imunitário (adaptado de CDER 2006)

Parâmetro relativo ao desenvolvimento	Período de desenvolvimento	
	Humano (dias)	Ratinho (dias)
Desenvolvimento das células B ¹	Pré-natal	Pré-natal
Desenvolvimento das células T ¹	Pré-natal	Pré-natal
Desenvolvimento das células NT ¹	Pré-natal	21
Resposta Ac dependente das células T ¹	0	14 41-56: VA
Resposta Ac independente das células T ¹	45-90	0 12-21: VA
Nível IgG idêntico ao adulto ¹	1825 (\pm 5 anos)	42-56

NT = *Natural Killer*; Ac = Anti-corpo; IgG = Imunoglobulina G; VA = Valores idênticos aos do adulto

¹ Holladay & Smialowicz (2000)

6.2.6 SISTEMA RENAL

Apesar da formação do nefrónio ter um padrão semelhante entre os diferentes mamíferos, o período do seu desenvolvimento apresenta diferenças entre as espécies. O número de nefrónios é também diferente, mas constante em cada espécie (Zoetis & Hurtt 2003a).

Em termos anatómicos, a nefrogénese encontra-se completa antes do nascimento, no Homem, macaco e ratinho. A finalização da nefrogénese ocorre na fase pós-natal no rato, cão e porco (Tabela 6.13). Em termos funcionais, a capacidade de concentrar a urina (indicador de maturação renal), desenvolve-se após o nascimento no Homem, rato e coelho e na fase pré-natal no cão (Zoetis & Hurtt 2003a).

6.2.7 SISTEMA CARDIOVASCULAR

A comparação entre as diferentes espécies, do desenvolvimento anatómico e funcional relativo ao sistema cardiovascular, é apresentada na Tabela 6.14.

Tabela 6.13: Comparação inter-espécies do desenvolvimento anatómico e funcional no sistema renal (Fonte: Zoetis & Hurtt 2003a)

Parâmetro relativo ao desenvolvimento	Período de desenvolvimento (semanas)					
	Humano	Cão	Coelho	Rato	Ratinho	Porco
Desenvolvimento anatómico						
Finalização da nefrogénese ^a	Pré-natal (35ª semana gestacional)	2	2-3	4-6	Pré-natal	3
Desenvolvimento funcional						
Capacidade de concentração urinária ^b	Pós-natal (primeiro ano de vida)	Pré-natal	Pós-natal (exponencial com a idade)	Pós-natal (exponencial com a idade)	ND	ND
Taxa de filtração glomerular (TFG)	↑ progressivo não proporcional ao desenvolvimento corporal (1-2 anos VA)	↑ progressivo pós-natal 1-6: valores elevados	Temperatura corporal influencia TFG no RN (↓ com ↓ temp. de 2°C)	1-6: ↑ rápido	ND	ND

ND = Não disponível; ↑ = aumento; ↓ = decréscimo; VA = Valores idênticos aos do adulto

^a Indicador do final do desenvolvimento anatómico do rim.^b Indicadora da maturação renal.**Tabela 6.14:** Comparação inter-espécies do desenvolvimento anatómico e funcional no sistema cardiovascular (Hew & Keller 2003)

Parâmetro relativo ao desenvolvimento	Período de desenvolvimento pós-natal (nível de maturação semelhante ao adulto)		
	Humano (anos)	Cão (meses)	Rato (semanas)
Electrofisiologia	5-7	ND	3-8
Volume de ejeção e Hemodinâmica	↑ FC (0: 138 bpm vs. adulto: 85 bpm) ↑ rápido da PS Sistólica/diastólica: 62/40 (0-0.2) 85/47 (0.5-8) < 2: ↓ volume ventricular e fracção de ejeção vs. Adulto	↑ da PS e ↓ FC (0.4-6)	↑ precoce FC, mantendo-se constante até à idade adulta ↑ volume de ejeção ↓ RVP PS duplica do nascimento à puberdade 10: maturidade PS
Células cardíacas	Diplóides no nascimento (60% diploidia em adultos)	ND	Diploidia primária nas fases infantil e adulta
Vascularidade coronária	1: Diâmetro arterial duplica (máx. aos 30 anos) Angiogénese capilar ocorre no período pós-natal ↑ densidade com a idade	Angiogénese capilar ocorre no período pós-natal ↑ densidade com a idade	Angiogénese capilar ocorre no período pós-natal 4: maturação arterial
Inervação coronária	↑ nº neurónios (densidade semelhante aos adultos durante a adolescência)	2-4: Continuação do desenvolvimento	3: maturação da inervação adrenérgica 5: densidade nervosa Inervação colinérgica com maturação pós-natal

ND = Não disponível; bpm = batimentos por minuto; ↓ = decréscimo; ↑ = aumento; PS = Pressão sanguínea;

FC = Frequência cardíaca; RVP = Resistência vascular periférica

6.2.8 SISTEMA HEPÁTICO

O perfil metabólico enzimático nos modelos animais não foi estudado de modo sistemático e existem (pelo menos nos roedores) diferenças entre sexos, nas diferentes isoformas (cujos níveis são diferentes em função da maturação sexual dos animais). Existem diferenças inter-espécies relativas à modulação do metabolismo, com o desenvolvimento pós-natal dos sistemas enzimáticos responsáveis pelas reacções de fase I e de fase II (Tabela 6.15).

Tabela 6.15: Comparação inter-espécies do desenvolvimento funcional relativo à metabolização hepática (adaptado de CDER 2006)

Enzima	Maturação da actividade enzimática		
	Humano (anos)	Rato (dias)	Coelho (dias)
CYP 2D6 ^{1,2}	0-3	ND	ND
CYP 2E1 ^{2,3,4}	0-1	4-17 ↓ pós-desmame ♀ > ♂	14-35 (2 x valores do adulto aos 35 dias)
CYP 1A2 ^{1,5,6,7}	0.5 1: valores > adulto	7-100 (níveis baixos)	21-60
CYP 2C8 ^{1,2}	< 1	ND	ND
CYP 2C9 ^{1,2}	< 0.5 0.5: valores > adulto	ND	ND
CYP 3A4 ²	0-2	ND	ND
Acetilação ^{1,2}	1 35% adulto	ND	ND
Metilação ^{1,2}	< 1 50% adulto	ND	ND
Glucuronidação ^{1,2}	0 (> adulto) 12	ND	ND
Sulfatação ^{1,2}	0	ND	ND

ND = Não disponível

¹ Kearns & Reed (1989)

² Leeder & Kerns (1997)

³ Waxman & Morrissey & Le Balnc (1989)

⁴ Peng et al (1991)

⁵ Ding & Peng & Coon (1992)

⁶ Imaoka & Fujita & Funai (1991)

⁷ Pineau et al (1997)

7. ESTUDOS DE SEGURANÇA EM ANIMAIS JOVENS NOS MEDICAMENTOS APROVADOS PELO PROCEDIMENTO CENTRALIZADO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

7.1 INTRODUÇÃO E OBJECTIVOS

A necessidade de aumentar a acessibilidade das crianças a novas terapias, reforça a urgência na implementação de estratégias para a previsão precoce de aspectos específicos relativos à segurança nesta população. Neste contexto, a utilização de ensaios não clínicos em animais jovens pode constituir uma mais valia.

7.1.1 OBJECTIVOS

Análise crítica da informação disponível relativa aos medicamentos aprovados para crianças na União Europeia (medicamentos pediátricos), pelo Procedimento Centralizado de Autorização de Introdução no mercado, com estudos de segurança em animais jovens no seu desenvolvimento não clínico, como forma de prever efeitos em Pediatria.

A finalidade desta análise é a de contribuir para aprofundar o conhecimento relativo à existência de ensaios não clínicos em animais jovens nos medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado, caracterizando a problemática da utilização destes estudos como modelo de desenvolvimento humano.

7.2 METODOLOGIA

Estudo descritivo e transversal com a finalidade de identificar a existência de ensaios não clínicos em animais jovens (EAJ) para a avaliação da segurança, apresentando as suas características e utilidade no desenvolvimento de medicamentos pediátricos.

CAMPO DE ANÁLISE

Análise retrospectiva da informação regulamentar relativa à totalidade das autorizações de introdução no mercado (AIM) de medicamentos de uso humano, por procedimento centralizado de AIM (na data da recolha dos dados).

Foram analisados os dados relativos a todos os medicamentos aprovados desde o início do procedimento centralizado (1995) até Dezembro de 2005. Estes dados são relativos aos medicamentos de uso humano, aprovados durante 10 anos de existência do procedimento centralizado (1995 – 2005).

Foram incluídos na análise os medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado e excluídos os medicamentos suspensos ou retirados do mercado, devido à inexistência de informação.

A informação regulamentar foi analisada através do Relatório Público Europeu de Avaliação – EPAR. O EPAR é constituído por conjunto de documentos regulamentares e contém a informação relativa à avaliação científica que deu origem à opinião positiva do Comité científico de avaliação de medicamentos de uso humano (CHMP).

Este conjunto de documentos regulamentares reflecte as conclusões científicas alcançadas no final do processo de avaliação do medicamento e inclui uma análise do binómio benefício / risco relativo ao medicamento em questão.

Foram analisados os documentos regulamentares aprovados e anexos a cada uma das AIM, incluídos no EPAR: Resumo das Características do Medicamento (RCM) e Relatório de Avaliação Científica (RA).

RECOLHA DE DADOS

A recolha de dados foi efectuada em Janeiro de 2006, através da consulta da informação on-line da Agência Europeia do Medicamento⁴⁷ (EMA) e da Comissão Europeia⁴⁸ (CE) de acordo com as actualizações existentes à data nos documentos consultados (RCM, RA).

⁴⁷ List of Authorised Products (EPARs)- Human Medicines – European Medicines Agency, <<http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm>>, accessed in January 2006.

⁴⁸ <http://pharmacos.eudra.org/F2/register.htm>

Foram ainda consultadas as alterações pós AIM que os medicamentos sofreram (não reflectidas na informação veiculada pelo RCM), de forma a que a informação recolhida fosse o mais actual possível.

PARÂMETROS ANALISADOS

As variáveis ou parâmetros analisados destinaram-se à caracterização dos medicamentos aprovados, da população pediátrica destinatária e dos ensaios não clínicos em animais jovens.

Desta forma os parâmetros analisados nos documentos regulamentares incluíram:

1 - Caracterização do medicamento

- Nome do Medicamento (marca comercial): Informação recolhida no ponto 1 do RCM (*Denominação do Medicamento*)
- Substância activa (Designação Comum Internacional e classe farmacológica): Informação recolhida no ponto 2 do RCM (*Composição Qualitativa e Quantitativa*)
- Indicação terapêutica: Informação recolhida no ponto 4.1 do RCM (*Indicações terapêuticas*)
- Ano de aprovação: Data de aprovação pela Comissão Europeia⁴⁹
- ATC (Sistema de classificação anatómica, terapêutica e química da Organização Mundial de Saúde): Informação recolhida no ponto 5.1 do RCM (*Propriedades farmacodinâmicas*)⁵⁰

Possivelmente devido a uma estratégia comercial dos detentores da AIM, existem medicamentos que constituem o que denominamos de “AIMs múltiplas”: mesma substância activa e indicação terapêutica, submetidos na mesma data e com os mesmos dados originais de qualidade, segurança e eficácia, mas denominação e detentor de AIM diferentes. A consideração de todas estas AIM como “novos medicamentos” aprovados constituiria um erro de análise.

⁴⁹ <http://pharmacos.eudra.org/F2/register.htm>

⁵⁰ ATC/DDD Index 2006 - Anatomical Therapeutic and Chemical Classification System, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, <<http://www.whooc.no/atcddd/>>, [Acesso em 2006].

Assim, no âmbito desta análise consideramos “Medicamento” o binómio “Substância Activa / Indicação Terapêutica”, de forma a incluir diferentes indicações terapêuticas, para a mesma substância activa ⁵¹ e excluir medicamentos iguais ou “AIMs múltiplas”⁵².

2 – População pediátrica

- Indicação terapêutica pediátrica: Informação recolhida no ponto 4.1 do RCM (*Indicações terapêuticas*)
- Potencial utilização terapêutica pediátrica: Informação recolhida no ponto 4.2 (*Posologia e modo de administração*) e no ponto 4.4 (*Advertências e precauções especiais de utilização*) do RCM.
- Escalão etário: Quando referido na informação recolhida nos pontos anteriores, foi caracterizado de acordo com os grupos etários indicados na *Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population* (ICH E11 2001):

RN: 0 - 27 dias

Lactente: 28 dias – 23 meses

Criança: 2 – 11 anos

Adolescente: 12 – 18 anos

Não especificada ou em desacordo com a classificação

Relativamente à indicação terapêutica em pediatria (IP), esta é indicada de forma inequívoca no ponto 4.1 do RCM no caso da existência de resultados positivos nos ensaios clínicos efectuados em crianças. Nos casos em que não existiu desenvolvimento clínico em pediatria, ou os seus resultados são inconclusivos, esta informação é indicada nos pontos 4.2 (Posologia) e 4.4 (Precauções) do RCM, sendo considerada a “Utilização potencial em pediatria” (UP).

⁵¹ Diferentes indicações associadas a uma mesma substância activa: Doxorubicina, indicada no carcinoma da mama metastizado e no sarcoma de Kaposi; Lamivudina, indicada no tratamento combinado do VIH e Hepatite B crónica; Ácido Zoledrónico indicado no tratamento da hipercalcémia induzida por tumor e na doença de Paget; Ácido ibandrónico indicado na hipercalcémia maligna e tratamento da osteoporose; Duloxetina indicada no stress urinário e episódios depressivos, entre outros.

⁵² Exemplo das insulinas com nomes diferentes mas dados iguais, submetidas em 2002 por alteração de processo biotecnológico de fabrico e obrigação legal de transitar do procedimento original (reconhecimento mútuo) para o procedimento centralizado de AIM.

3 – Ensaios em animais jovens

As informações referidas seguidamente foram recolhidas da análise do RCM (ponto 5.3 - *Dados de segurança pré-clínica*) e do relatório de avaliação científica (capítulo 2 relativo aos aspectos não clínicos):

- Tipos de ensaios
- Espécies utilizadas
- Número de animais
- Idade dos animais
- Duração dos ensaios
- Resultados/Efeitos

TRATAMENTO E ANÁLISE DOS RESULTADOS

O tratamento quantitativo dos resultados obtidos foi efectuado com recurso ao programa informático *Microsoft Office Excel 2003*, com caracterização dos valores absolutos e/ou percentuais de alguns dos parâmetros avaliados.

As tabelas relativas aos resultados apresentados na forma de gráfico, encontram-se no Anexo do presente trabalho.

Os resultados relativos aos medicamentos com ensaios em animais jovens são apresentados na forma de tabelas, que permitem a comparação entre os diferentes parâmetros analisados.

7.3 RESULTADOS

Foram identificados 226 medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado, não suspensos ou retirados do mercado, no período em análise (1995 – 2005).

Destes 226 medicamentos, 72 (31,9%) foram identificados como tendo “Informação pediátrica”, isto é, possuem indicação pediátrica e/ou utilização potencial em pediatria.

O total de medicamentos contra-indicados em pediatria e/ou com informação omissa em relação ao uso pediátrico foi de 154 (68,1%).

Na Tabela 7.1 apresenta-se a distribuição dos medicamentos por ano de aprovação, em função da existência de informação pediátrica.

Tabela 7.1: Medicamentos aprovados por procedimento centralizado em função da sua informação em pediatria, por ano de aprovação (1995-2005)

Ano aprovação	Total de Medicamentos	C. Ind / Omisso Pediatria	C. Ind / Omisso Pediatria (% Total)	Informação Pediátrica	Informação Pediátrica (% Total)
1995	3	3	1,3	0	0,0
1996	16	9	4,0	7	3,1
1997	13	8	3,5	5	2,2
1998	21	15	6,6	6	2,7
1999	23	13	5,8	10	4,4
2000	26	17	7,5	9	4,0
2001	33	20	8,8	13	5,8
2002	25	18	8,0	7	3,1
2003	15	11	4,9	4	1,8
2004	31	23	10,2	8	3,5
2005	20	17	7,5	3	1,3
TOTAL	226	154	68,1%	72	31,9%

Informação pediátrica = Indicação pediátrica e/ou utilização potencial em pediatria); C. Ind = Contra-indicado

Dos 72 medicamentos identificados como tendo “Informação pediátrica”, 40 (55,6%) possuem indicação terapêutica em pediatria (Ind Ped), de acordo com a informação recolhida do ponto 4.1 do RCM (Indicação terapêutica) e 32 (44,4%) podem ser potencialmente utilizados em pediatria (Util Ped) em virtude de possuírem a indicação da posologia pediátrica no ponto 4.2 (Posologia e modo de administração) do seu RCM (Figura 7.1B).

Os restantes 154 medicamentos dividem-se em 3 categorias em relação à sua informação em pediatria, conforme representado na Figura 7.1A :

- Existem 16 (10%) medicamentos estritamente indicados na população adulta, de acordo com a informação recolhida no ponto 4.1 do RCM (Indicação terapêutica), o que contra-indica a sua utilização em pediatria.
- Foram identificados 117 (76%) medicamentos – que constituem a grande maioria destes 154 medicamentos – que apresentam a informação da contra-indicação pediátrica no ponto 4.2 do RCM (Posologia e modo de administração).

- Existem 21 medicamentos (14%) são omissos em relação à sua utilização na população pediátrica, não se encontrando em nenhum ponto do RCM, qualquer informação em relação à pediatria.

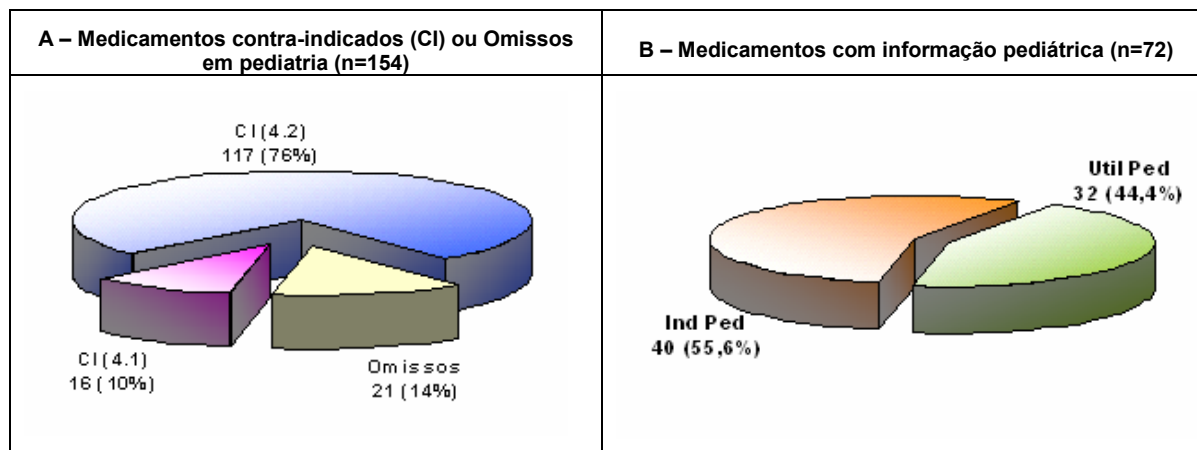


Figura 7.1: Distribuição dos medicamentos em função do tipo de informação em Pediatria.

Os medicamentos aprovados por procedimento centralizado foram classificados pelo sistema ATC – sistema de classificação anatómica, terapêutica e química da OMS, de forma a identificar as áreas terapêuticas abrangidas pelos medicamentos.

Os dados relativos a esta classificação indicam-se na Tabela 7.2.

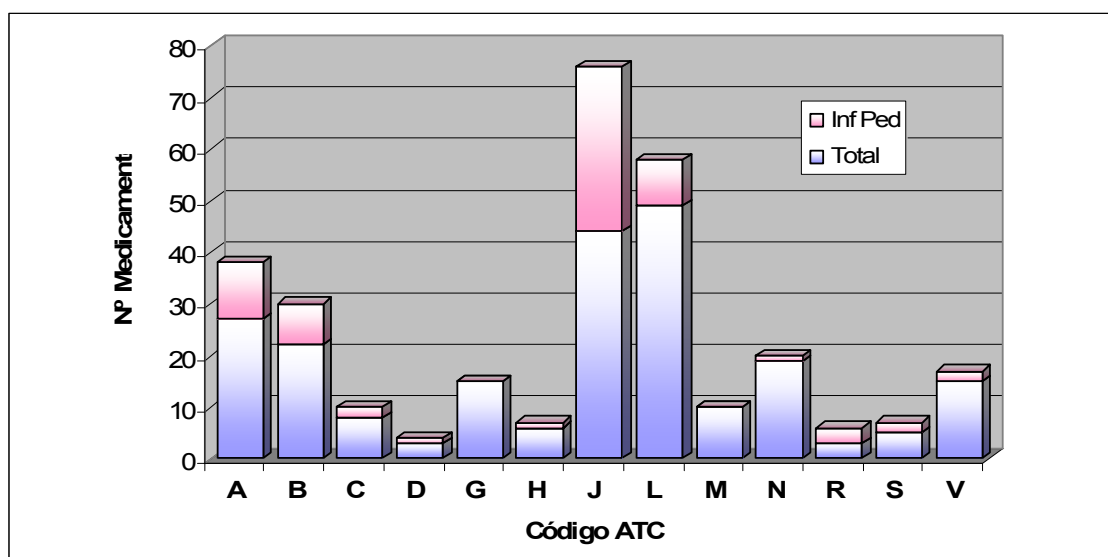
Pela observação dos resultados apresentados na tabela, verifica-se que:

- A área terapêutica com maior número de medicamentos aprovados (49/226, 21,7%) é a referente aos Antineoplásicos e imunomoduladores (código L).
- A área terapêutica com maior número de medicamentos com informação pediátrica (32/72, 44,4%) é a referente aos Anti-infecciosos (código J).
- As áreas terapêuticas com menor número de medicamentos aprovados (3/226, 1,3%) constituem os sistemas dermatológico e respiratório (códigos D e R, respectivamente).
- As áreas terapêuticas com menor número de medicamentos com informação pediátrica (1/72, 1,3%) – não considerando as que apresentam valor zero – constituem os sistemas dermatológico, hormonal e sistema nervoso (códigos D, H e N, respectivamente).

Tabela 7.2: Classificação ATC dos medicamentos aprovados (n = 226) e com informação em pediatria (n = 72)

A T C	Denominação da classe terapêutica (Subclasse maioritária)	Medicamentos aprovados (n = 226 / %)	Medicamentos Inf P (n = 72 / %)
A	Tracto alimentar e metabolismo (maioria A10 - Antidiabéticos)	27 / 11,9 %	11 / 15,3 %
B	Sistema sanguíneo (maioria B01- Antitrombóticos e B02 - Anti-hemorrágicos)	22 / 9,7 %	8 / 11,1 %
C	Sistema cardiovascular (maioria C09 - agentes que actuam no sistema renina-angiotensina)	8 / 3,5 %	2 / 2,8 %
D	Sistema dermatológico (maioria D11 - outras preparações)	3 / 1,3 %	1 / 1,4 %
G	Sistema genito-urinário e hormonas sexuais (maioria G03 - hormonas sexuais)	15 / 6,6 %	0 / 0 %
H	Hormonas (maioria G01 - hormonas pituitárias e G05 - homeostase do cálcio)	6 / 2,7 %	1 / 1,4 %
J	Anti-infecciosos (maioria J05 - Antivirais)	44 / 19,5 %	32 / 44,4 %
L	Antineoplásicos e imunomoduladores (maioria L01 - Antineoplásicos)	49 / 21,7 %	9 / 12,5 %
M	Sistema musculo-esquelético (maioria M05 - Agentes para tratamento de doenças ósseas)	10 / 4,4 %	0 / 0 %
N	Sistema nervoso (maioria N04 - Antiparkinsonícos N05/06 - Psicolépticos e psicoanalépticos)	19 / 8,4 %	1 / 1,4 %
R	Sistema respiratório	3 / 1,3 %	3 / 4,2 %
S	Sistema sensorial (totalidade S01 - Oftalmológicos)	5 / 2,2 %	2 / 2,8 %
V	Vários (maioria V08 – Meios de contraste)	15 / 6,6 %	2 / 2,8 %

ATC = Código ATC de 1º nível (classificação anatómica); Inf P = Informação em pediatria (Indicação pediátrica e/ou utilização potencial em pediatria)

**Figura 7.2:** Distribuição dos medicamentos totais (Total) e com informação em pediatria (Inf Ped) por código ATC representativo da área terapêutica

Na Figura 7.2 apresenta-se a distribuição por classe terapêutica (Código ATC) dos medicamentos com informação em pediatria (Inf Ped) em relação à totalidade dos medicamentos aprovados (Total).

Pela análise da distribuição dos medicamentos pelos códigos ATC (Figura 7.2), foram identificadas 13 áreas terapêuticas na totalidade dos medicamentos aprovados, mas apenas 11 áreas terapêuticas com medicamentos com informação em pediatria. As áreas terapêuticas sem medicamentos com informação em pediatria são: G correspondente ao sistema genito-urinário e hormonas sexuais e M correspondente ao sistema musculoesquelético.

A análise da evolução anual dos medicamentos aprovados com informação em pediatria, relativamente aos que são “indicados em pediatria” (Ind Ped) e aos que têm potencial utilização pediátrica (Util Ped), encontra-se representada na Figura 7.3.

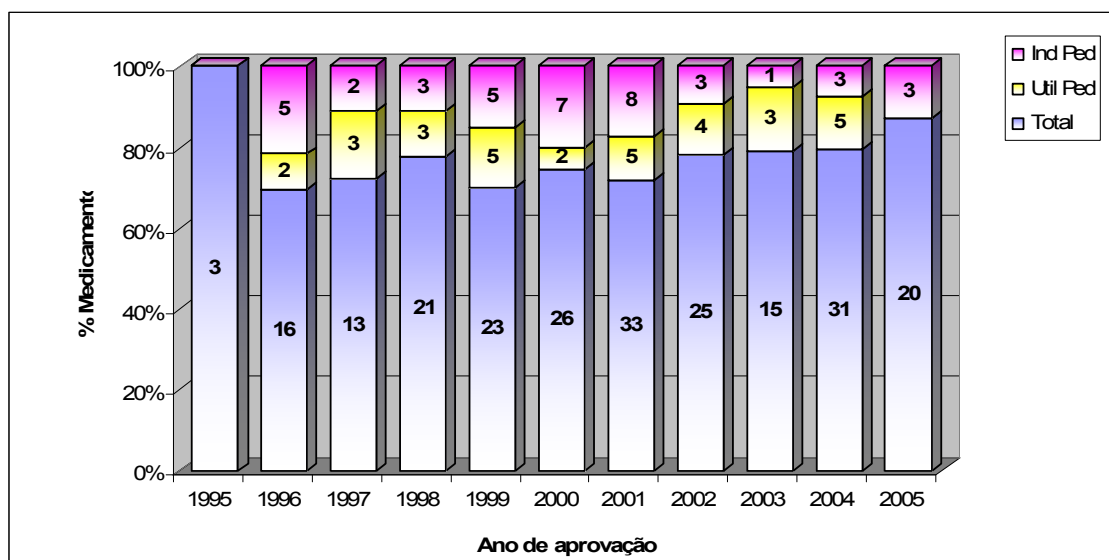


Figura 7.3: Evolução anual dos medicamentos aprovados (n=226), em função da indicação terapêutica pediátrica (n=40) ou potencial utilização em pediatria (n=32)

Verifica-se que do total de 226 medicamentos aprovados, 40 (17,7%) são especificamente indicados em pediatria de acordo com a informação recolhida do ponto 4.1 do RCM (Indicação terapêutica) e 32 (14,2%) são potencialmente utilizados em pediatria, pois possuem indicação de posologia no ponto 4.2 do RCM (Posologia e modo de administração).

Pela análise da Figura 7.3 podemos observar que a tendência crescente verificada nos primeiros cinco anos (1995-2000) no número de medicamentos total e com indicação em pediatria, não se mantém nos últimos cinco anos. Verifica-se ainda que 2001 foi o ano com maior número de medicamentos aprovados (33/226, 14,6%), sendo também neste ano que se verificaram os valores mais elevados de medicamentos com indicação em pediatria (8/40, 20%).

A prevalência dos escalões etários nos medicamentos com informação em pediatria é apresentada na Figura 7.4.

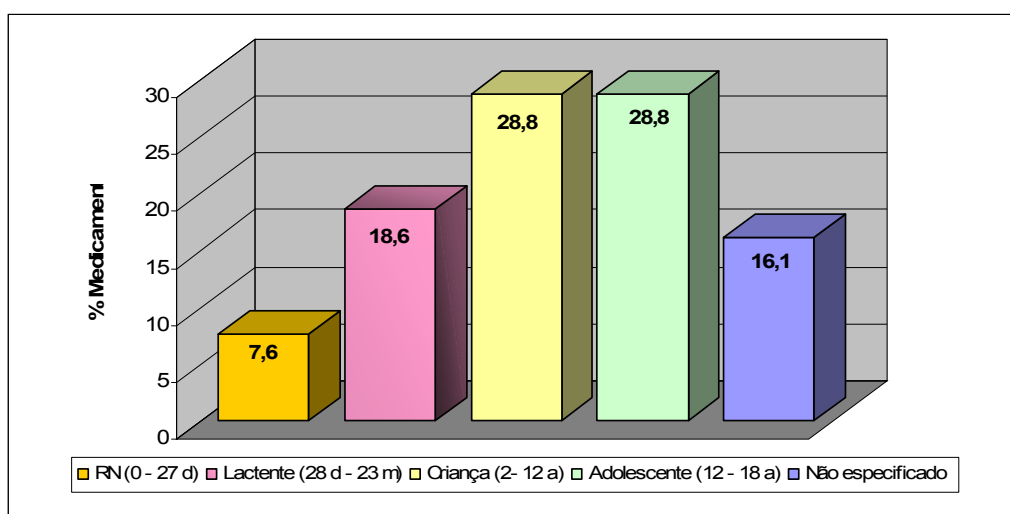


Figura 7.4: Distribuição dos medicamentos com informação em pediatria (n=72) pelos escalões etários pediátricos

A maioria dos medicamentos com informação em pediatria possui indicação terapêutica/posologia para idades superiores a 2 anos (28,8% com posologia para o grupo etário das Crianças e 28,8% com posologia para Adolescentes). A categoria etária que apresenta menor número de indicações terapêuticas pediátricas ou posologia pediátrica é a dos recém-nascidos (7,6%).

No que diz respeito aos medicamentos que apresentam informação posológica não especificada ou em desacordo com a classificação adoptada (ICH E11 2001), estes constituem 16% do total de 72 medicamentos com informação em pediatria.

Pela análise da figura observa-se que a maioria destes medicamentos (57,6%) foram aprovados em idades superiores a 2 anos, incluindo os escalões etários das crianças e adolescentes.

A informação relativa aos resultados obtidos nos medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado com ensaios não clínicos em animais jovens, apresenta-se na Tabela 7.3 e Figura 7.5.

Tabela 7.3: Medicamentos aprovados por procedimento centralizado com ensaios não clínicos em animais jovens, por ano de aprovação (1995-2005)

<i>Ano aprovação</i>	<i>Total de Medicamentos</i>	<i>Informação Pediátrica</i>	<i>Ensaio em Animais Jovens</i>
1995	3	0	0
1996	16	7	1
1997	13	5	1
1998	21	6	0
1999	23	10	4
2000	26	9	2
2001	33	13	2
2002	25	7	4
2003	15	4	1
2004	31	8	4
2005	20	3	3
TOTAL	226	72	22

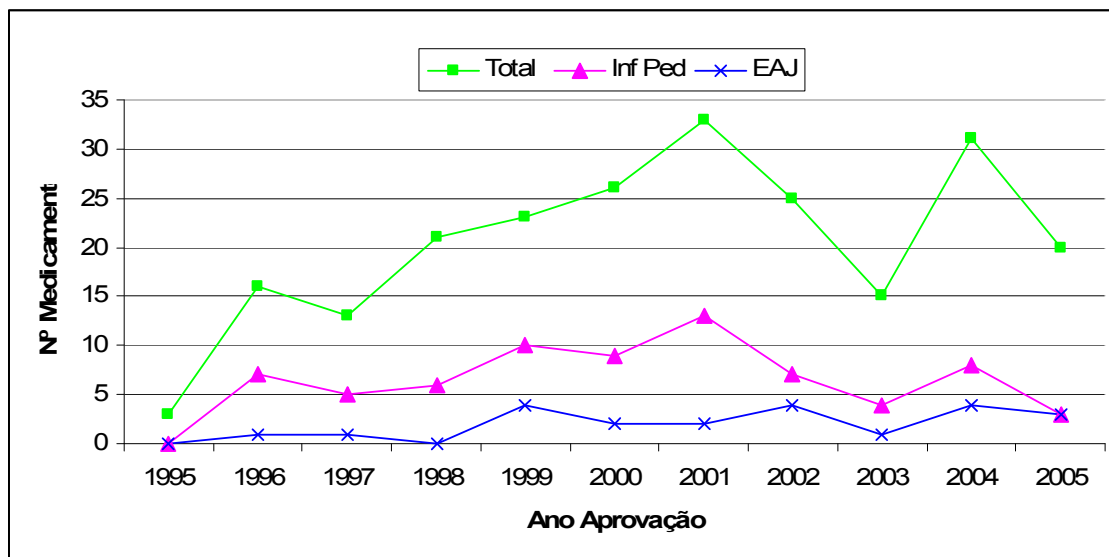


Figura 7.5: Evolução anual dos medicamentos com ensaios em animais jovens

No que diz respeito aos ensaios não clínicos em animais jovens, foram identificados 22 medicamentos aprovados em que estes ensaios foram incluídos no seu desenvolvimento pré-clínico (Tabela 7.3). Este valor corresponde a 9,7% do total de medicamentos aprovados, no período considerado.

O valor percentual de ensaios em animais jovens é reduzido, quer em relação ao número de medicamentos com informação pediátrica (22/72, 30,5%), quer em relação ao total dos medicamentos autorizados (22/226, 9,7%).

Na Figura 7.5 apresenta-se a evolução anual do número de medicamentos com ensaios em animais jovens, em relação aos medicamentos com informação em pediatria e ao total de medicamentos aprovados.

Os valores anuais mais baixos (excluindo os de valor zero) para o número de EAJ são 1996 (1 EAJ/7 Inf Ped), 1997 (1 EAJ/5 Inf Ped) e 2003 (1 EAJ/4 Inf Ped), no entanto podemos notar uma tendência na aproximação dos valores relativos aos medicamentos com EAJ e aos medicamentos com informação em pediatria.

Os valores anuais mais elevados para o número de EAJ verificaram-se em 1999 (4 EAJ num total de 23 medicamentos aprovados) e em 2002 (4 EAJ num total de 25 medicamentos aprovados).

Em 2001 verificou-se o maior número de medicamentos aprovados e também o maior número de medicamentos com informação em pediatria. No entanto, não se observou o aumento antecipado no número de EAJ, com apenas 2 EAJ num total de 33 medicamentos aprovados, 13 dos quais com informação em pediatria.

Desde 2002 que se verificam variações idênticas no número de medicamentos com informação em pediatria e o número de medicamentos com EAJ, embora este último com valores mais baixos em relação ao número de medicamentos com informação em pediatria.

Em 2005 o número de medicamentos com informação em pediatria é igual ao número de medicamentos com EAJ (3), no entanto apenas 1 dos medicamentos com indicação terapêutica em pediatria apresenta EAJ no seu desenvolvimento pré-clínico, enquanto os restantes 2 medicamentos com EAJ não apresentam indicação ou posologia pediátrica (Tabela 7.4).

Os medicamentos que apresentavam EAJ no período considerado (1995-2005) foram analisados em relação à sua informação pediátrica: indicados em pediatria, ou potencialmente utilizados em pediatria (Inf Ped) e contra indicados em pediatria (C Ind Ped). Esta informação apresenta-se na Figura 7.6.

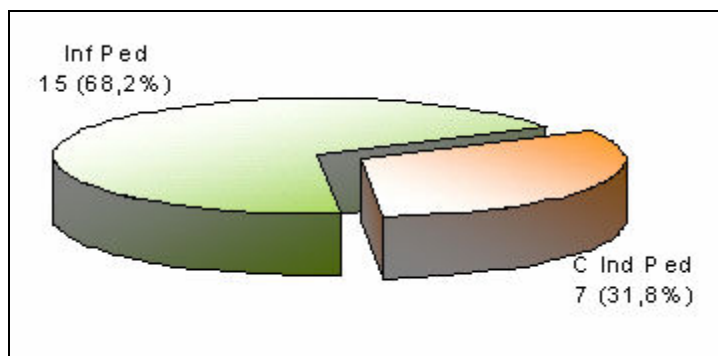


Figura 7.6: Prevalência dos ensaios em animais jovens (n=22) nos medicamentos com informação em pediatria (Inf Ped) e contra-indicados em pediatria (C Ind Ped)

Mais de metade dos medicamentos com EAJ (68,2%) apresentam informação em pediatria, como se comprova pela análise da Figura 7.6.

Na Tabela 7.4 apresenta-se a distribuição anual dos medicamentos com EAJ em função da sua informação pediátrica.

Tabela 7.4: Medicamentos com ensaios não clínicos em animais jovens, em função da indicação em pediatria, por ano de aprovação (1995-2005)

Ano aprovação	Medicamentos com Ensaios em Animais Jovens			
	Contra Ind Ped	Ind Ped	Util Ped	Total
1996		1		1
1997			1	1
1999		3	1	4
2000		2		2
2001		2		2
2002	2	1	1	4
2003			1	1
2004	3	1		4
2005	2	1		3
TOTAL	7	11	4	22
%	31,8	50,0	18,2	100,0

NB: Os espaços em branco na tabela, correspondem a um valor de zero.

Verifica-se que num total de 22 medicamentos com EAJ, existem 11 (50%) medicamentos com indicação terapêutica em pediatria, 4 (18,2%) medicamentos com potencial utilização em pediatria e posologia pediátrica e 7 (31,8%) medicamentos contra-indicados na população pediátrica.

Os medicamentos contra-indicados em pediatria mas com EAJ surgem apenas a partir de 2002, sendo que até esta data, todos os medicamentos com EAJ apresentam indicação pediátrica (em maior número) ou potencial utilização pediátrica.

A prevalência dos medicamentos com EAJ por áreas terapêuticas encontra-se representada na Figura 7.7.

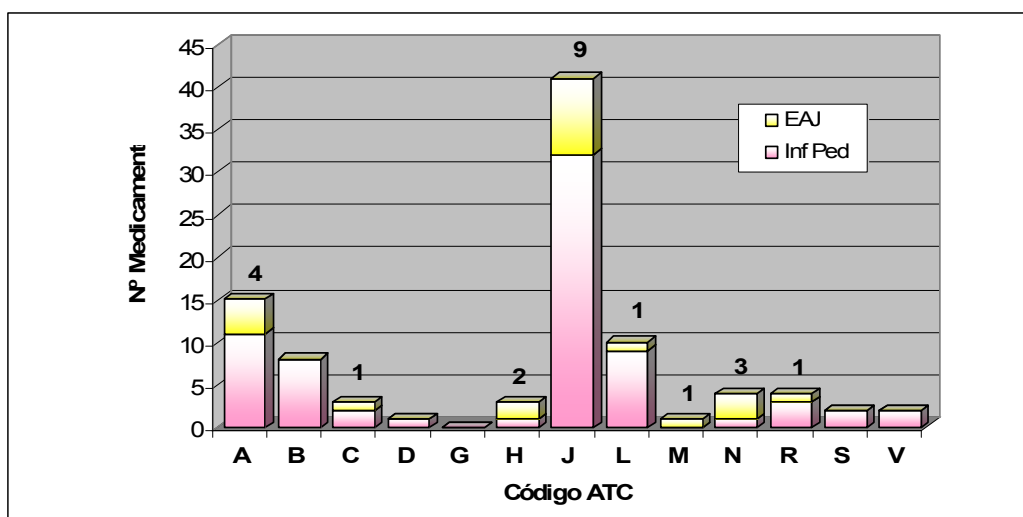


Figura 7.7: Distribuição dos medicamentos com ensaios em animais jovens (n=22) por código ATC representativo da área terapêutica

Foram identificadas 8 áreas terapêuticas na análise da distribuição dos medicamentos com EAJ pelos códigos ATC (Figura 7.7).

As áreas terapêuticas com medicamentos pediátricos, mas sem EAJ são: B (sistema sanguíneo), D (sistema dermatológico), S (sistema sensorial) e V (vários).

As áreas terapêuticas com EAJ mas sem medicamentos pediátricos são a M correspondendo ao sistema musculo-esquelético.

A maioria dos medicamentos com EAJ (9/22, 40,9%) pertence à classe terapêutica J que corresponde aos medicamentos anti-infecciosos, sendo a maioria da classe dos anti-retrovirais (Tabela 7.5):

Na área terapêutica A (Tracto alimentar e metabolismo) foram identificados 4 medicamentos com EAJ (18,2%) sendo que 3 medicamentos são indicados para doenças metabólicas e 1 medicamento indicado como anti-emético (Tabela 7.5).

Tabela 7.5: Informação pediátrica nos medicamentos com EAJ, em função da área terapêutica

ATC	Área terapêutica	<i>Medicamentos com Ensaios em Animais Jovens</i>			
		Contra Ind Ped	Ind Ped	Util Ped	Total
J	Anti-retrovirais	2	4	1	7
	Vacinas		1		1
	Anti-virais		1		1
A	Doenças metabólicas		1	2	3
	Anti-emético	1			1
N	Anti-epiléptico	2	1		3
H	Hormonas	1	1		2
C	Anomalia cardíaca		1		1
L	Anti-neoplásico			1	1
M	Substituto enxerto ósseo	1			1
R	Anti-asmático		1		1
TOTAL		7	11	4	22

NB: Os espaços em branco na tabela, correspondem a um valor de zero.

Pela análise dos resultados apresentados na Tabela 7.5 podemos verificar que a maioria dos EAJ (7/22, 31,8%) foram realizados em medicamentos indicados no tratamento do vírus da imunodeficiência humana, sendo que 4 possuem indicação terapêutica pediátrica e 2 foram contra-indicados em pediatria.

Relativamente aos 3 medicamentos anti-epiléticos com EAJ, apenas 1 foi indicado em pediatria, sendo que 2 apresentam contra-indicação para a sub-população pediátrica.

No que diz respeito aos 3 medicamentos com indicação em doenças metabólicas e EAJ, apenas 1 foi indicado em pediatria, sendo que 2 apresentam informação posológica para pediatria.

Na Figura 7.8 apresenta-se a proporção entre as diferentes espécies utilizadas nos ensaios não clínicos em animais jovens.

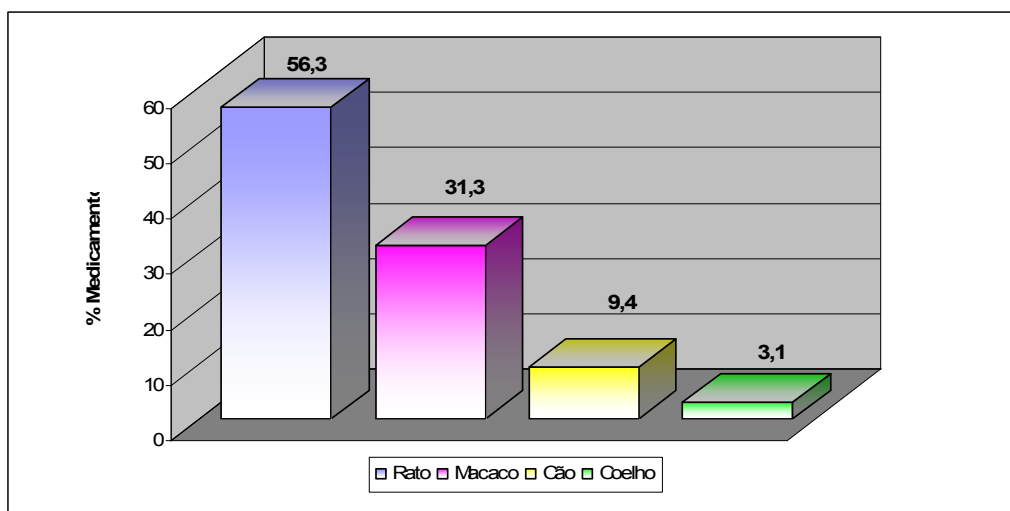


Figura 7.8: Prevalência das diferentes espécies utilizadas nos ensaios em animais jovens

Pela análise da Figura 7.8 identificam-se 4 espécies utilizadas nos ensaios não clínicos em animais jovens: rato, macaco, cão e coelho. Verifica-se que a espécie mais utilizada nestes ensaios é o rato (56,3%), seguida do macaco (31,3%), cão (9,4%) e a espécie menos utilizada é o coelho (3,1%).

A prevalência dos escalões etários pediátricos nos medicamentos com ensaios não clínicos em animais jovens e indicados em pediatria ou com potencial utilização nesta população, é apresentada na Figura 7.9.

Verifica-se que a maioria dos medicamentos com EAJ e informação em pediatria possui indicação terapêutica/posologia para idades superiores a 12 anos (35,3% com posologia para o grupo etário dos Adolescentes).

A categoria etária que apresenta menor número de medicamentos com EAJ é a dos recém-nascidos (11,8%).

No que diz respeito aos medicamentos com EAJ que apresentam informação posológica não especificada ou em desacordo com a classificação adoptada (ICH E11 2001), estes constituem 2,9% do total de 15 medicamentos com EAJ e informação em pediatria.

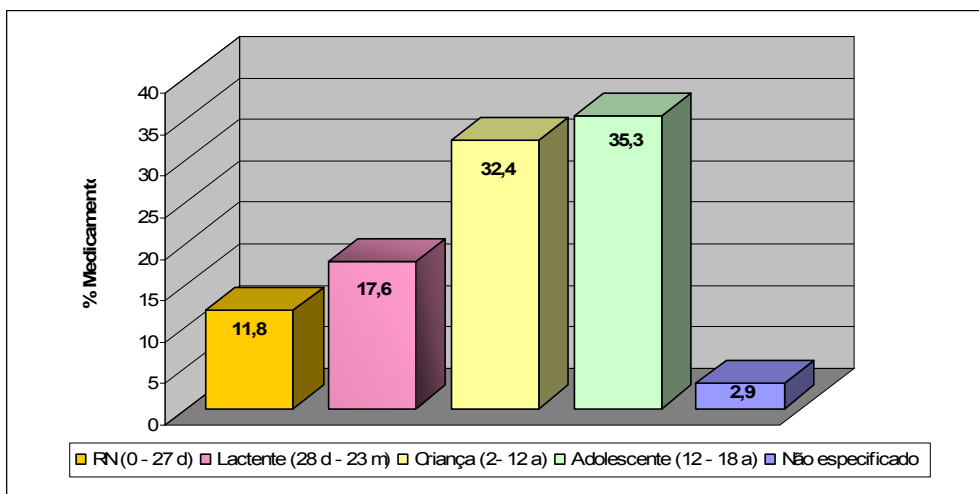


Figura 7.9: Distribuição dos medicamentos com ensaios em animais jovens e indicação/utilização em pediatria (n=15) pelos escalões etários pediátricos

Pela análise da figura observa-se também que a maioria dos medicamentos com EAJ foram aprovados em idades superiores a 2 anos, incluindo os escalões etários das crianças e adolescentes.

Apresenta-se seguidamente a informação recolhida em relação aos ensaios não clínicos em animais jovens, de acordo com os critérios anteriormente estabelecidos:

- Medicamentos com EAJ e com informação pediátrica (Tabela 7.6)
- Medicamentos com EAJ e sem informação pediátrica (Tabela 7.7)

Esta informação é apresentada na forma de tabelas para permitir uma melhor sistematização dos parâmetros analisados, que permitiram caracterizar os EAJ realizados (tipo de ensaio, espécie, idade, duração e via de administração) bem como os medicamentos (mecanismo de acção, indicação terapêutica, utilização pediátrica, escalão etário). Encontram-se ainda referidos os resultados e conclusões decorrentes da avaliação dos mesmos, em relação aos ensaios não clínicos em animais jovens.

Tabela 7.6: Medicamentos com ensaios não clínicos em animais jovens e com indicação ou posologia pediátrica (Fonte: EPAR)

SA / Nome	A T C	Mecanismo acção/ Indicação Terap.	P E D	Escalão etário	Ensaios em Animais Jovens				Resultados/Notas
					Tipo	Espécie	Idade	Via adm	
Abacavir (Ziagen®)	J	Antiretroviral: análogo nucleósido inibidor da transcriptase reversa do VIH	UP	L (> 3 m) C A	T	Rato	3 d	ND	31 d 61 d
Amprénvir (Agenerase®)	J	Antiretroviral: inibidor da protease do VIH	IP	C (> 4 a) A	T	Rato	4 d	Oral	ND
Ác. Carglúmico (Carbaglu®)	A	Perturbações metabólicas do ciclo da Ureia	UP	R L C A	TDR	Rato	4 d 28 d	Oral Oral	18 d 6 m
Cisteamina (Cystagon®)	A	Ligação e renopção da cistina/ cistinose nefrótica	UP	R, L, C, A	TDR	Ratos	RN	ND	ND
Efavirenz (Sustiva / Stocrin®)	J	Antiretroviral: inibidor não nucleósido da transcriptase reversa do VIH	IP	C (> 3 a) A	PK	Macaco	jovem	ND	14 d
					T	Macaco	2 d	ND	30 d

SA / Nome	A T C	Mecanismo acção/ Indicação Terap.	P E D	Escalão etário	Ensaio em Animais Jovens					Resultados/Notas
					Tipo	Espécie	Idade	Via adm	Dura ção	
Fenilbutirato (Ammonaps®)	A	Perturbações metabólicas do ciclo da Ureia	IP	L, C, A	PK	Rato	0 d	SC	12 s	Estudo da caracterização farmacocinética em animais jovens: Penetração rápida e extensa nos tecidos, com concentração tecidual equivalente à concentração sanguínea. Excreção por secreção tubular activa (RA).
Haemophilus b e Hepatitis B (Procomvax®)	J	Vacina pediátrica conjugada contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b e VHB	IP	L (6 s – 15 m)	ND	Macaco	2 m 2 m	IM IM	42 d 110 d	Estudos de imunogenicidade (macaco) e potência imunogénica (rato) em relação à anterior formulação da vacina não conjugada. Demonstração de equivalência na capacidade de aumentar os valores de anti-corpos específicos. Respostas imunitárias aumentadas nos ensaios em macacos, sem valor preditivo da resposta imunitária no Homem, porque sem possibilidade de extrapolação (RA).
					ND	Rato	6 s	Intra perit	2 s	
Ibuprofeno (Pedeia®)	C	Persistência do canal arterial após nascimento / agente cardíaco	PI	A (prematuros)	TDU	Rato	jovem	IV	ND	Avaliação da margem de segurança através de um estudo de toxicidade aguda, em animais jovens após o desmame (RCM e RA). Apesar deste estudo não revelar novos dados relativos à toxicidade do Ibuprofeno, foram observados sintomas de depressão sobre o SNC que constituíram a causa das mortes observadas (RA). <u>Medicamento órfão</u>
Indinavir (Crixivan®)	J	Antiretroviral: inibidor da protease do VIH	IP	C (> 4 a) A	TDR	Cão	1 d	ND	14 s	Investigação específica da hiperbilirrubinémia, em relação à idade do organismo. Os resultados revelaram que não existe relação entre a idade e a toxicidade manifestada pela hiperbilirrubinémia. Não foram identificadas margens de segurança entre a exposição plasmática e os seus efeitos (terapêuticos ou tóxicos), pelo que não foi possível a extrapolação dos dados de segurança (RA).
					T	Macaco	1 d	ND	31 d	
Levetiracetam (Keppra®)	N	Mecanismo não elucidado (inibidor correntes de cálcio tipo N) / Anti- epiléptico	IP	C (> 4 a) A	T	Rato	RN e jovem	ND	ND	Estudos de toxicidade reprodutiva em animais RN e jovens demonstraram que não ocorreram efeitos adversos sobre nenhum dos parâmetros padronizados para avaliação do desenvolvimento e maturação, em doses correspondentes a 30 vezes a dose máxima recomendada no ser humano (RCM).
Lopinavir / Ritonavir (Kaletra®)	J	Antiretroviral: inibidor da protease do VIH	IP	C, A	TDR	Rato	3-4 d 16 d	Oral	2 s 4 s	Avaliação toxicológica em ratos RN (3-4 d) e jovens (16 d) para apoiar a indicação em pediatria. Perfil de toxicidade semelhante em ratos RN, jovens e adultos. Os RN parecem ser menos susceptíveis à combinação de lopinavir / ritonavir. O perfil de segurança identificado em ratos jovens e adultos foi semelhante, o que permitiu apoiar a indicação terapêutica em pediatria (RA).
					TDR	Macaco	8-10 m	SC	26 s	
Omalizumab (Xolair®)	R	Anti-corpo monoclonal selectivo para a IgE/ Anti- asmático	IP	A	TDR	Macaco	8-10 m	SC	26 s	Avaliação da toxicidade em macacos jovens: A reversibilidade dos possíveis efeitos tóxicos foi observada durante um período de recuperação de 26 semanas. A administração crónica foi bem tolerada e não foram observados efeitos tóxicos, à excepção de trombocitopenia. Esta diminuição na concentração sanguínea das plaquetas é dependente da dose e da idade, com maior sensibilidade em animais jovens (RCM). Para concentrações plasmáticas 2-17x superiores às detectadas nos ensaios clínicos de fase III, foram observadas trombocitopenia, hemorragia aguda e inflamação no local de injeção (RA) (RCM). Embora estes efeitos não tenham sido detectados nos ensaios clínicos, são apresentados no RCM (ponto 4.8 – Efeitos adversos e 5.3 – Dados de segurança pré-clínica)

SA / Nome	A T C	Mecanismo acção/ Indicação Terap.	P E D	Escalão etário	Ensaio em Animais Jovens					Resultados/Notas
					Tipo	Espécie	Idade	Via adm	Duração	
Oseltamivir (Tamiflu®)	J	Antiviral: inibidor da enzima neuraminidase do vírus Influenza	IP	L (> 1 a) C A	TDU	Rato	7,14, 21 d	Oral	2 s	Avaliação do potencial toxicológico em ratos lactentes (7, 14 e 21 dias): Morte associada com aumento excepcional da concentração do pró-fármaco no grupo mais jovem (7 d). Nos restantes grupos não houve efeitos adversos (RCM).
					TDU	Rato	7,14, 24 d	Oral	2 s	Estudo para verificação da NOAEL em ratos (7, 14 e 24 dias): A exposição cerebral ao pró-fármaco diminui, com o aumento do tempo de vida do animal (RCM).
					PK	Rato	7 d	ND	5 s	Estudo para a caracterização farmacocinética dos animais jovens (para apoio ao ensaio PK em crianças menores de 12 meses): Aumento da mortalidade (comparativamente aos animais adultos) em consequência do aumento da exposição para doses elevadas (RA). Resultados do ensaio não clínico levaram ao cancelamento do ensaio PK em crianças (Fevereiro 2005). RCM: "Segurança e eficácia em crianças menores de 1 ano, não estabelecida"
Somatropina (Nutropin Aq®)	H	Hormona do crescimento: estimulação da taxa de crescimento	IP	NE (criança)	TK	Macaco	Jovem	IV	ND	Estudo comparativo entre macacos jovens (possivelmente maiores de 3 anos de idade – idade pubertal) e adultos, em relação ao efeito da idade no comportamento toxicocinético do medicamento. Sem diferenças estatisticamente relevantes entre os dois grupos etários (RA).
					ND	Macaco	18 m ♂ 20 m ♀ 12 m ♂	SC SC SC	14 d 50 m 6 m	Estudo do efeito sobre a maturação sexual e o crescimento em animais imaturos: Os animais com tratamento prolongado atingem mais rapidamente a maturidade esquelética (semelhante à do adulto). Não se verificaram distúrbios endócrinos significativos, que pudessem afectar o crescimento, fertilidade e a sobrevivência (RA). O tratamento a longo prazo de animais recém-nascidos até à adolescência, maturidade sexual e reprodução, não demonstraram quaisquer distúrbios substanciais no que respeita à fertilidade, gravidez, parto, aleitamento ou desenvolvimento da prole (RCM).
					TDR	Macaco	Adolescente	IV	ND	A avaliação da toxicidade em macacos adolescentes revelou toxicidade mínima com uma margem de segurança para o Homem, superior a 2 (RA). <u>Medicamento órfão</u>
Trióxido arsénio (Trisenox®)	L	Mecanismo não elucidado (alteração ADN tumoral) / Anti-neoplásico	UP	C (> 5 a), A						

ND = Não disponível; a = anos; d = dias; s = semanas; m = meses; RCM = Resumo das características do medicamento; RA = Relatório de avaliação científica; ATC – Sistema de classificação anatómica, terapêutica e química da OMS. Indicação de 1º nível (nível anatómico)

PED = Utilização em pediatria: IP = Indicação pediátrica (ponto 4.1 do RCM); UP – Utilização potencial em pediatria (posologia no ponto 4.2 do RCM)

Escalão etário: RN (< 28 dias) = R; Lactente (28 dias – 2 anos) = L; Criança (2-11 anos) = C; Adolescente (12-18 anos) = A; NE = Não especificado

Tipo de ensaio: T = Toxicidade; RM = Reprodutiva Modificada; DR = Dose repetida; DU = Dose única; PK = Farmacocinética; TK = Toxicocinética; Idade – considerada a idade do animal no início do estudo

Tabela 7.7: Medicamentos com ensaios não clínicos em animais jovens e sem indicação ou posologia pediátrica (Fonte: EPAR)

SA / Nome	A T C	Mecanismo acção/ Indicação Terap.	Ensaios em Animais Jovens					Resultados/Notas
			Tipo	Espécie	Idade	Via adm	Duração	
Cinacalcet (Mimpara/ Parareg®)	H	Calcimimético regulador da secreção da hormona paratiróide / Agente anti-paratiróide	TRM	Rato	jovem	ND	28 d	Ensaio em animais jovens para avaliação da toxicidade, incluídos em estudo de toxicidade reprodutiva pré e pós-natal, modificado: A reversibilidade dos possíveis efeitos tóxicos foi observada durante um período de recuperação de 28 dias. Os efeitos observados não revelaram alterações toxicológicas importantes (RA).
			TRM	Cão	jovem	ND	28 d	Ensaio em animais jovens para avaliação da toxicidade, incluídos em estudo de toxicidade reprodutiva pré e pós-natal, modificado: A reversibilidade dos possíveis efeitos tóxicos foi observada durante um período de recuperação de 28 dias. Observou-se hipertrofia ventricular esquerda em alguns animais, em todos os grupos (incluindo o controlo). A gravidade deste efeito foi mais marcada nos animais com maiores exposições, e apenas no final do período de recuperação (um macho apresentou fibrose miocárdica multifocal do ventrículo esquerdo). A relação entre estes efeitos e a exposição ao medicamento, não foi clarificada (RA).
Dibotermína alfa (Inductos®)	M	Proteína osteoindutora. Substituto de enxerto ósseo autólogo	PK	Coelho	2-3 m	ND	ND	Avaliação do efeito nos ossos em crescimento de animais jovens: Diminuição do período de tempo relativo ao encerramento das placas de crescimento ósseo, sem efeitos relevantes no comprimento total do osso. Apesar da diferença entre o comprimento ósseo (animais tratados e controlo) ser pequena e sem significado estatístico, a magnitude deste efeito sugere um verdadeiro efeito biológico. O medicamento não obteve indicação terapêutica em pediatria (imaturidade do sistema ósseo), pelo risco potencial da formação de membros com menores dimensões (RA).
Fosamprenavir (Telzir®)	J	Antiretroviral: inibidor da protease do VIH	TDR PK	Rato	4 d	Oral	13 s	Avaliação da toxicidade em animais jovens, para apoiar a indicação em pediatria: Relativamente aos dados PK verificou-se aumento da concentração plasmática do fosamprenavir após administração oral em ratos jovens, quando comparada com a concentração plasmática em ratos adultos. Os efeitos observados em animais jovens foram idênticos aos dos animais adultos. Verificou-se um aumento do peso do fígado (sem efeitos ao nível microscópico), aumento do colesterol plasmático e aumento do número de plaquetas. Observaram-se diferenças nos efeitos renais (aumento do peso dos rins) em relação aos animais adultos. Estes efeitos deverão ser investigados antes do desenvolvimento clínico pediátrico (RA).
Palonsetron (Aloxi®)	A	Antagonista dos receptores 5HT ₃ da serotonina / Anti-emético	TRM	Rato	4 d	SC	8 d	Ensaio em animais jovens para avaliação da toxicidade, incluídos em estudo de toxicidade reprodutiva pré e pós-natal, modificado: Os estudos não revelaram diferenças na toxicidade revelada nos estudos em animais adultos e o factor limitante do estudo foi a toxicidade materna. A NOAEL foi considerada suficientemente elevada, para permitir uma administração segura no Homem (RA).
			TRM	Cão	2 s	IV	31 d 14 d 28 d	
Tenofovir (Viread®)	J	Antiretroviral: análogo nucleósido inibidor da transcriptase reversa do VIH	TDR	Macaco	jovem	SC	> 4 m	Avaliação da toxicidade em animais jovens: Observou-se desmineralização óssea, que resultou em osteomalacia patológica, após um período de mais de 4 meses de tratamento (RA).

SA / Nome	A T C	Mecanismo acção/ Indicação Terap.	Ensaios em Animais Jovens					Resultados/Notas
			Tipo	Espécie	Idade	Via adm	Duração	
Pregabalina (Lyrica®)	N	Análogo do GABA / dor neuropática e anti-epiléptico	TDU	Rato	7 d	Oral	3 s	Avaliação da toxicidade em animais jovens, para apoiar a indicação em pediatria e avaliação da neurotoxicidade em ensaio de toxicidade reprodutiva modificado (7 semanas): Toxicidade observada em animais jovens não difere quantitativamente da observada em adultos, mas os animais jovens revelaram-se mais sensíveis (1-2 semanas após o início do estudo). Com exposição a doses terapêuticas, observou-se evidência de sinais clínicos de hiperactividade do SNC e bruxismo, e algumas variações no crescimento (supressão temporária do ganho de peso corporal). Observaram-se efeitos neurocomportamentais/cognitivos 1-2 semanas depois de uma exposição > 2 vezes (resposta ao alarme sonoro) ou > 5 vezes (aprendizagem/memória) a exposição terapêutica humana (RA e RCM). Estes efeitos não são farmacológicos, mas sinais de toxicidade relacionada com o desenvolvimento, pois ocorreram após a exposição (descontinuação do medicamento). O facto destes efeitos não se verificarem em adultos, parece sugerir a sua relação com o desenvolvimento cerebral em organismos imaturos. A reversibilidade destes efeitos não foi ainda investigada. O desenvolvimento clínico pediátrico deverá ter em conta estes aspectos (RA).
			TDR					
			T	Rato	7 d	Oral	7 s	
Tenofovir (Viread®)	J	Antiretroviral: análogo nucleósido inibidor da transcriptase reversa do VIH	TDR	Macaco	jovem	SC	> 4 m	Avaliação da toxicidade em animais jovens: Observou-se desmineralização óssea, que resultou em osteomalacia patológica, após um período de mais de 4 meses de tratamento (RA).
Zonisamida (Zonegran®)	N	Mecanismo não elucidado (modulador GABA e estabilizador canais cálcio e sódio) / Anti-epiléptico	TDU	Rato	1 d 7 d 14 d 28 d	Oral	ND	Avaliação da toxicidade em animais jovens: A dose letal (DL ₅₀) foi relacionada com a idade, sendo maior quanto maior a idade dos animais jovens. O seu valor aproximou-se da dose letal em adultos, aos 28 dias de vida. Os efeitos tóxicos relacionados com o sistema nervoso (sedação, ataxia, diminuição de reflexos, coma, paralisia respiratória e morte) que foram observados nos animais jovens tiveram um início mais rápido e foram mais marcados, em relação aos efeitos observados nos animais adultos (RA).

ND = Não disponível; d = dias; s = semanas; m = meses; RCM = Resumo das características do medicamento; RA = Relatório de avaliação científica; ATC – Sistema de classificação anatómica, terapêutica e química da OMS. Indicação de 1º nível (nível anatómico)

Tipo de ensaio: T = Toxicidade; RM = Reprodutiva Modificada; DR = Dose repetida; DU = Dose única; PK = Farmacocinética; Idade – considerada a idade do animal no início do estudo

7.4 DISCUSSÃO

A análise da situação dos medicamentos pediátricos na União Europeia foi efectuada com recurso à recolha dos resultados em relação aos medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado de autorização de introdução de medicamentos no mercado, por duas razões.

Em primeiro lugar porque os medicamentos aprovados por este procedimento se encontram no mercado de todos os 27 estados membros, o que proporciona uma análise que poderá ser representativa da situação europeia, em relação a estes medicamentos.

Em segundo lugar devido à facilidade na recolha de dados e recuperação da informação relativa a estes medicamentos, através do acesso às bases de dados *on-line* da Agência Europeia de Medicamentos e Comissão Europeia.

Estas plataformas de informação electrónica possuem os documentos regulamentares relativos a todos os medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado, devidamente organizados e actualizados.

Relativamente à adequação dos documentos consultados em relação aos objectivos do trabalho, pode existir uma limitação no que diz respeito ao conteúdo destes documentos, pois nem sempre são suficientemente promenorizados em relação à informação que se pretende recolher.

Na data de recolha dos dados – Janeiro de 2006 – os medicamentos analisados corresponderam à totalidade dos medicamentos autorizados pelo procedimento centralizado, durante a sua primeira década de implementação (1995-2005).

Os resultados obtidos parecem confirmar a precepção da existência de poucos medicamentos indicados na população pediátrica (em relação aos medicamentos para adultos), conforme evidenciado por Impicciatore & Choonara (1999) e Ceci *et al.* (2002) nos seus trabalhos acerca de medicamentos pediátricos aprovados na União Europeia, pelo procedimento centralizado.

Impicciatore & Choonara (1999) identificaram um total de 34% de medicamentos aprovados para crianças, num estudo dos medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado, com resultados recolhidos até ao ano de 1998.

Mais recentemente (2002) Ceci *et al.* referiram um valor de 33% de medicamentos aprovados para crianças, num estudo idêntico ao de Impicciatore & Choonara (1999) – medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado – com dados recolhidos até Setembro de 2001.

Os resultados obtidos no presente trabalho, com dados recolhidos até ao final do ano de 2005, revelam que 72 dos 226 medicamentos aprovados por procedimento centralizado possuem informação para a população pediátrica. Este valor relativo aos medicamentos pediátricos constitui 31,9% da totalidade de medicamentos aprovados por procedimento centralizado, no período considerado.

A análise comparativa destes resultados parece revelar uma tendência para a diminuição dos medicamentos pediátricos, aprovados pelo procedimento centralizado, ao longo do tempo. Esta tendência parece sugerir que as medidas regulamentares relativas aos medicamentos pediátricos, iniciadas desde o final dos anos 90, não tiveram ainda impacto no número de medicamentos com informação pediátrica aprovados pelo procedimento centralizado.

Tendo em conta os resultados da evolução anual dos medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado, observamos que a tendência de crescimento verificada nos primeiros cinco anos do procedimento (1995-2005) no número de medicamentos total e com indicação em pediatria, não se mantém nos últimos cinco anos.

O número de medicamentos pediátricos identificados pela presente análise constitui assim menos de $\frac{1}{3}$ do total dos medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado. Este resultado parece confirmar que os medicamentos são raramente estudados em crianças, conforme referido por diversos autores (Conroy *et al.* 2000, Jong *et al.* 2000, Bücheler *et al.* 2002, Jong *et al.* 2002, Schirm *et al.* 2002).

Considerando os resultados de Newman & Hull (1997) segundo os quais cerca de 80% do total dos medicamentos aprovados nos Estados Unidos se destinam a adultos, os resultados obtidos relativos à situação no procedimento centralizado, são inferiores (68,1% dos medicamentos não possuem informação pediátrica). Este resultado parece indiciar à primeira vista, uma situação mais favorável em relação aos medicamentos pediátricos na União Europeia. No entanto, convém notar que os resultados obtidos se referem somente a um dos possíveis procedimentos de autorização de introdução de medicamentos no mercado europeu. Existem outros procedimentos de AIM (ex. Reconhecimento Mútuo, Nacional) cuja análise conjunta de resultados constituiria a situação real dos medicamentos pediátricos na União Europeia.

No que diz respeito aos medicamentos identificados com informação em pediatria, observou-se que existe um maior número de medicamentos especificamente indicados em pediatria de acordo com a informação recolhida do ponto 4.1 do RCM (Indicação terapêutica), em relação aos que apresentam apenas posologia pediátrica no ponto 4.2 (Posologia e modo de administração) do seu RCM.

Considerando que a existência de resultados positivos nos ensaios clínicos efectuados em crianças, determina que esta informação seja veiculada no RCM – “Indicação terapêutica” – os resultados obtidos parecem sugerir que a maioria dos medicamentos com informação pediátrica, sendo especificamente indicados nesta população, possuem ensaios clínicos em crianças.

Nos casos em que não existiu desenvolvimento clínico em pediatria, ou os seus resultados são inconclusivos, esta informação é indicada no ponto 4.2 (Posologia e modo de administração) do RCM. Neste caso, os resultados obtidos revelam que estes medicamentos com “Utilização potencial em pediatria” são em menor número, em relação aos especificamente indicados em pediatria.

Os medicamentos que não referem qualquer informação em relação ao seu uso pediátrico, nos documentos consultados, constituíram 14% da totalidade dos medicamentos analisados no presente trabalho. Este resultado – embora possa ser considerado reduzido – é preocupante pois os documentos regulamentares constituem as conclusões científicas alcançadas durante o processo de avaliação do risco/benefício do medicamento e deverão indicar claramente e sem margem para dúvidas, a sua indicação ou contra-indicação nos diferentes grupos etários da população pediátrica.

Os medicamentos que são omissos em relação à informação da sua utilização em pediatria, podem conduzir a uma utilização empírica e sem informação suficiente para uma indicação com segurança.

Outros autores (Coté *et al.* 1996, Blumer 1999, Wilson 1999) identificaram esta inexistência de informação acerca da segurança e eficácia na população pediátrica, nos medicamentos existentes na Europa.

Os medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado foram analisados em relação às suas áreas terapêuticas. Verificou-se a existência de 13 áreas terapêuticas na totalidade dos medicamentos aprovados, mas apenas 11 áreas terapêuticas com medicamentos com informação em pediatria. Estes resultados são coincidentes com

os de Ceci *et al.* (2002) – até à data da recolha dos seus resultados (Setembro de 2001) – com a identificação de 13 áreas terapêuticas no total de medicamentos aprovados e de apenas 9 áreas terapêuticas com medicamentos pediátricos.

Nos resultados do presente trabalho, a maioria dos medicamentos aprovados pertence à classe terapêutica L que corresponde aos antineoplásicos e imunomoduladores. Contrariamente, a maioria dos medicamentos com informação em pediatria pertence à classe terapêutica J que corresponde aos medicamentos anti-infecciosos, sendo a maior parte da classe dos antivirais. Ceci *et al.* (2002) obteve resultados idênticos em relação à classe terapêutica mais prevalente nos medicamentos aprovados para crianças.

Pela análise dos resultados apresentados verifica-se que ainda existem classes terapêuticas sem medicamentos com informação pediátrica: sistema genito-urinário e hormonas sexuais e sistema músculo-esquelético. Este facto pode conduzir à utilização “off label” de medicamentos no tratamento de crianças e adolescentes, conforme evidenciado por inúmeros autores (Turner *et al.* 1996, Turner *et al.* 1998, Conroy *et al.*, 1999, Turner *et al.* 1999, Chalumeau *et al.* 2000, McIntyre *et al.* 2000, Jong *et al.* 2001a, Meiners & Bergsten-Mendes 2001).

Em relação à distribuição dos medicamentos com informação em pediatria, pelos diferentes escalões etários pediátricos (ICH E11 2001), observamos que mais de metade destes medicamentos possui indicação terapêutica/posologia para idades superiores a 2 anos (28,8% com posologia para o grupo etário das Crianças e 28,8% com posologia para Adolescentes). Aproximadamente 1/5 dos medicamentos com informação em pediatria, não apresentam informação posológica especificada em pediatria, ou esta não se encontra de acordo com a classificação etária adoptada (ICH E11 2001). Resultados semelhantes foram observados por Ceci *et al.* (2002) em relação à classificação etária dos medicamentos aprovados para crianças.

Pela análise dos resultados do presente trabalho, verifica-se ainda que a categoria etária que apresenta menor número de indicações terapêuticas pediátricas ou posologia pediátrica é a dos recém-nascidos (7,6%). Este resultado parece corroborar as opiniões de Chalumeau *et al.* (2000) e de Conroy *et al.* (2000), segundo as quais o número de medicamentos utilizados e não avaliados no subgrupo dos recém-nascidos é superior em relação aos restantes grupos etários pediátricos.

A informação pediátrica relativa aos medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado, especialmente a relativa aos escalões etários a que se destina o

medicamento, encontra-se em diferentes pontos do RCM (4.2. Posologia e modo de administração e 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização), o que dificultou a recolha da informação. A falta de harmonização em relação à localização e conteúdo desta informação – ou a sua inexistência, evidenciada por grande número de RCM consultados – poderá constituir uma limitação na utilização deste tipo de fonte de informação pelos profissionais de saúde.

Em relação à existência de ensaios não clínicos em animais jovens, nos medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado, a recuperação desta informação revelou-se difícil pois normalmente esta informação não se encontra no RCM, nomeadamente no ponto 5.3 relativo aos “Dados de segurança pré-clínica”.

Na análise efectuada aos resultados do presente trabalho, foram identificados 22 medicamentos com ensaios em animais jovens, incluídos no seu desenvolvimento pré-clínico. Apenas em 9 dos 22 medicamentos identificados com EAJ, existia a referência à utilização destes ensaios no RCM.

A consulta do relatório científico de avaliação, no seu capítulo relativo aos “Aspectos não clínicos”, foi efectuada de forma exaustiva para cada um dos medicamentos aprovados, para identificar a existência de EAJ em qualquer das áreas dos ensaios pré-clínicos: farmacocinética, toxicidade ou reprodução.

Os estudos correspondentes foram examinados com cuidado para evitar falsos positivos (estudos irrelevantes identificados) ou falsos negativos (estudos relevantes, não encontrados). É possível, no entanto, que existam medicamentos com EAJ no seu desenvolvimento não clínico, não referenciados no relatório científico de avaliação e/ou no RCM. Este facto pode constituir um enviesamento dos resultados apresentados neste trabalho.

Os ensaios não clínicos em animais jovens como modelo de desenvolvimento humano e as suas consequências em termos de informação a veicular pelo RCM, não se encontram claramente descritos nos documentos analisados. A publicação e actualização desta informação são necessárias, em virtude da possível relevância destes estudos como forma de prever efeitos na população pediátrica.

Conforme referido anteriormente, na análise efectuada foram identificados 22 medicamentos com ensaios em animais jovens, incluídos no seu desenvolvimento pré-clínico. Este resultado é reduzido, quer em relação ao número de medicamentos com informação pediátrica (22 em 72), quer em relação ao total de medicamentos

aprovados pelo procedimento centralizado (22 em 226). Resultados semelhantes foram referidos em 2003, por Silva Lima, numa revisão relativa à existência de EAJ em medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado.

Estes resultados demonstram que a ausência de EAJ não é impeditiva da indicação terapêutica em pediatria (identificada de forma específica em 40 medicamentos). Os resultados destes ensaios podem revelar-se úteis, especialmente na previsão de efeitos adversos e/ou tóxicos, na população pediátrica.

As razões da inexistência de um maior número de ensaios não clínicos em animais jovens parecem estar relacionadas com:

- Conhecimento insuficiente relativo à farmacologia e toxicologia relacionadas com o desenvolvimento dos diferentes modelos animais utilizados na avaliação não clínica
- Dificuldades técnicas no manuseamento de animais muito jovens e pequenos (dificuldades na amostragem sanguínea, avaliação histopatológica, etc) especialmente nas espécies roedoras, utilizadas tradicionalmente.

Pela análise da evolução anual do número de medicamentos com EAJ verifica-se que não existe uma tendência clara para o aumento do número dos EAJ ao longo do tempo. No entanto, desde 1999 o número de medicamentos que incluem EAJ no seu desenvolvimento pré-clínico tem aumentado ligeiramente, o que parece indicar que as discussões científicas e regulamentares em relação à problemática da utilização de EAJ como modelo de desenvolvimento humano, têm sido consideradas no planeamento dos programas de desenvolvimento pediátrico

Os resultados obtidos em relação à análise da informação pediátrica, revelam que mais de metade dos medicamentos com EAJ (15/22) apresentam informação em pediatria. Mais concretamente, verifica-se que 50% destes medicamentos são especificamente indicados em pediatria (11/22), enquanto os restantes apresentam posologia pediátrica e potencial utilização nesta população (4/22).

Verifica-se ainda que cerca de 1/3 dos medicamentos com EAJ são contra-indicados na população pediátrica (7/22), o que parece sugerir que houve uma intenção de desenvolvimento de um programa de avaliação em pediatria, mas os resultados destes ensaios poderão ter influenciado o seu desenvolvimento posterior.

Estes resultados parecem corroborar a análise de Silva Lima (2003), segundo a qual os resultados dos EAJ podem (em alguns casos) justificar a exclusão da indicação terapêutica em pediatria.

Em relação à prevalência dos medicamentos com EAJ por áreas terapêuticas, observa-se que a classe farmacológica com maior número de medicamentos com EAJ é a classe dos anti-retrovirais. Esta é também a classe farmacológica com maior número de medicamentos com informação em pediatria, conforme referido anteriormente.

Na análise efectuada, verifica-se ainda que a categoria etária pediátrica com maior número de medicamentos com EAJ é a dos adolescentes (35,5%), sendo a dos recém-nascidos a que possui menor número de medicamentos com EAJ (11,8%).

Observa-se também que a maioria dos medicamentos com EAJ foram aprovados em idades superiores a 2 anos, incluindo os escalões etários das crianças e adolescentes.

Estes resultados são semelhantes aos apresentados anteriormente, relativos à distribuição de medicamentos com informação pediátrica pelos diferentes escalões etários pediátricos, sendo os recém-nascidos a classe etária com menor número de medicamentos com informação pediátrica.

A análise dos resultados relativos às diferentes espécies utilizadas nos EAJ, revelam que das quatro espécies identificadas (rato, macaco, cão e coelho) a mais utilizada foi o rato, seguida do macaco e do cão. A espécie menos utilizada nestes ensaios foi o coelho.

A preferência pelo rato como modelo animal a utilizar nos EAJ, mesmo quando não é a espécie mais sensível ou relevante, pode ser justificada pelas seguintes razões:

- O desenvolvimento pós-natal dos sistemas de órgãos-alvo relevantes neste modelo animal pode ser avaliado num período de tempo cronologicamente curto.
- A existência de experiência e resultados significativos com este modelo animal.

A desvantagem na utilização deste modelo animal é evidente quando a toxicidade sobre o órgão-alvo não é observada no rato, mas apenas numa outra segunda espécie (ex. cão). De acordo com Baldrick (2004) a utilização do rato e do cão permitem a comparação de resultados com os animais adultos utilizados nos outros tipos de ensaios não clínicos, efectuados durante o desenvolvimento pré-clínico, sendo o cão um modelo animal mais adequado no caso de administração IV, permitindo ainda uma

mais fácil recolha de amostras sanguíneas. Os EAJ efectuados em macacos lactentes podem constituir um risco acrescido de rejeição materna.

Em relação à duração dos ensaios não clínicos em animais jovens identificados nos medicamentos analisados, verifica-se que variam entre o período mínimo de 8 dias, até um máximo correspondendo a 6 meses (excluindo os ensaios de longa duração, com a duração de 50 meses). Não são claramente indicadas as razões para a diferente duração destes ensaios, bem como não é clara a escolha da espécie utilizada. Este facto é também reconhecido por outros autores (Baldrick 2004, Silva Lima 2003) em relação à informação recolhida no âmbito dos ensaios em animais jovens.

A duração do ensaio e o período de exposição nos EAJ são factores importantes no seu planeamento e dependem, quer do sistema de órgãos em desenvolvimento passível de ser afectado pelo medicamento, quer da idade da população pediátrica destinatária. Desta forma, a relevância dos períodos seleccionados para avaliação e caracterização do risco, passa pelo conhecimento dos fenómenos fisiológicos no período de desenvolvimento considerado na população exposta.

A informação recolhida em relação aos EAJ existentes nos medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado, permite verificar que a maioria dos EAJ foram efectuados no âmbito mais lato da avaliação pré-clínica da toxicidade e/ou farmacocinética (toxicocinética).

Considerando a experiência referida por Tsutsumi *et al.* (2002) no planeamento de EAJ para apoiar o desenvolvimento em pediatria, por parte de empresas farmacêuticas japonesas, verifica-se que 21 das 51 empresas consultadas efectuaram EAJ em ratos com 4 dias de idade, durante 4 semanas.

Na análise efectuada, os critérios utilizados para a escolha da espécie, idade e duração do ensaio não são referidos na informação recolhida. Pela análise destes factores nos EAJ identificados verificamos que os critérios que pautaram estas escolhas não são claros, para a maioria da informação consultada.

A necessidade de iniciar estes ensaios em medicamentos potencialmente utilizados em pediatria, deverá assim ser avaliada caso a caso.

7.5 CONCLUSÃO

O estudo dos processos relacionados com a saúde infantil apresenta um desafio único ao nível regulamentar e de investigação. Os temas relevantes incluem (entre outros) o crescimento e desenvolvimento normais, a avaliação da toxicidade a curto e a longo termo, o uso de modelos de animais jovens e a extrapolação de resultados dos adultos para as crianças.

Neste trabalho, pretendemos examinar os desafios que envolvem a avaliação de medicamentos em crianças e o progresso que foi desenvolvido até à actualidade especialmente na vertente da avaliação pré-clínica da segurança em pediatria.

Os resultados apresentados, relativos à informação pediátrica nos medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado, constituem uma análise pontual e momentânea de um processo dinâmico como é o desenvolvimento e investigação de medicamentos. Esta análise permite concluir que:

- A informação pediátrica nos documentos analisados é insuficiente, em relação às necessidades em pediatria
- O pequeno número de medicamentos aprovados para crianças evidencia a necessidade de aumentar a informação pediátrica, nos medicamentos existentes na União Europeia.
- Existem ainda sub-populações pediátricas com poucos medicamentos indicados, o que impede uma acessibilidade aos medicamentos, idêntica às restantes sub-populações
- A informação veiculada pelos medicamentos para crianças, aprovados pelo procedimento centralizado, pode e deve ser melhorada.

A necessidade de aumentar a acessibilidade da pediatria às novas inovações terapêuticas, determina o desenvolvimento de estratégias para prever precocemente alguns aspectos específicos relacionados com a segurança, nesta população.

Neste contexto os ensaios em animais jovens podem ser úteis na identificação de toxicidades “únicas” que não são observáveis nos dados clínicos e pré-clínicos em adultos.

A avaliação mais tradicional do risco em pediatria baseia-se em padrões de exposição em adultos, com recurso a dados de ensaios clínicos em adultos e dados de ensaios não clínicos em animais também adultos.

Será necessário expandir os paradigmas que envolvem a avaliação do risco e avaliar as exposições realmente relevantes em pediatria, desde o nascimento à adolescência, considerando as susceptibilidades específicas de cada fase do desenvolvimento.

Os efeitos globais da exposição na criança, não podem ser previstos adequadamente a partir de dados recolhidos em adultos. A avaliação do risco em pediatria deverá ser feita nas diferentes fases da vida pediátrica.

A rapidez das alterações verificadas na população pediátrica, a ausência de conhecimentos relativos ao desenvolvimento comparado entre espécies e a experiência limitada no planeamento e elaboração de EAJ relevantes e adequados, são alguns dos factores de confundimento na avaliação do risco em pediatria.

Os estudos de toxicidade baseados em períodos de desenvolvimento específicos (EAJ) poderão ajudar a reduzir significativamente uma das incertezas inerentes à avaliação não clínica do risco: susceptibilidade aumentada em animais mais jovens.

Os resultados apresentados, relativos aos ensaios não clínicos em animais jovens nos medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado e sua relevância como modelos de desenvolvimento humano, permitem concluir que:

- Os resultados destes ensaios parecem revelar-se úteis, especialmente na previsão de efeitos adversos e/ou tóxicos, na população pediátrica.
- A questão fundamental acerca do valor acrescentado dos EAJ na previsão de sinais de toxicidade em pediatria, não obteve resposta clara pela análise efectuada, em virtude do reduzido número de EAJ identificados e da escassez de informação em relação aos mesmos.
- O impacto dos ensaios em animais jovens na decisão da indicação terapêutica em pediatria não pode ser estabelecido através da análise dos resultados apresentados, mas existem algumas situações que comprovam a sua utilidade.

Desta forma, concluímos que os ensaios não clínicos em animais jovens devem ser considerados quando os resultados de segurança clínica e os resultados de ensaios não clínicos se revelarem insuficientes para a avaliação da segurança, numa determinada sub-população pediátrica.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. (2002) *Pediatrics*;110:181-3.

Arant Jr. B. S. (1978) Developmental patterns of renal functional maturation in the human neonate, *J. Pediatr.* 92 705–712.

Baber N, Pritchard D. (2003) Dose estimation in children. *Br J Clin Pharmacol*; 56: 489–93.

Baldrick P (2004) Developing drugs for pediatric use: a role for juvenile animal studies? *Regulatory Toxicology and Pharmacy*, 39, 381-389

Barrow, PC and G Ravel (2005) Immune assessments in developmental and juvenile toxicology: Practical considerations for the regulatory safety testing of pharmaceuticals, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 43, 35-44

Beckman, DA and M Feuston (2003) Landmarks in the Development of the Female Reproductive System, *Birth Defects Research*, (part B), 68:137-143.

Benjamin D, Smith P, Murphy D, et al. (2006) Peer-Reviewed Publication of Clinical Trials Completed for Pediatric Exclusivity. *JAMA* 296:1266-1273

Bertz RJ, Granneman GR. (1997) Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* ,32: 210-258.

Blum M. Demierre, D.M. Grant, M. Heim, U.A. Meyer (1991) Molecular mechanism of slow acetylation of drugs and carcinogens in humans, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 88 5237– 5241.

BPCA (2002) Best Pharmaceuticals for Children Act, Pub. L. 107-109, 107th Cong., Jan. 4, http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/useftp.cgi?IPaddress=162.140.64.88&filename=publ109.107&directory=/diskc/wais/data/107_cong_public_laws [Acesso em 2006].

Blaho K, Winbery S, Merigian K. (1996) Pharmacological considerations for the pediatric patient. *Optom Clin* ;5:61-90.

Blumer JL. (1999) Off-label uses of drugs in children. *Pediatrics*;104:Suppl:598-602.

Bonati M. (1994) Epidemiologic evaluation of drug use in children. *J Clin Pharmacol*; 34: 300-5.

Boucek Jr., RJ, M Shelton, M Artman, PS Mushlin, VA Starnes et al. (1984) Comparative Effects of Verapamil, Nifedipine, and Diltiazem on Contractile Function in the Isolated Immature and Adult Rabbit Heart, *Pediatric Res*, 18:948-952.

Bücheler R, Schwab M, Mörike K, et al. (2002) Off label prescribing to children in primary care in Germany: retrospective cohort study. *BMJ* ;324:1311-1312.

Budetti PP. (2003) Ensuring safe and effective medications for children. *JAMA*;290(7): 950-2.

Burchell B. , M. Coughtrie, M. Jackson, D. Harding, S. Fournel-Gigleux, J. Leake, R. Hume (1989) Development of human liver UDP-glucuronosyltransferases, *Dev. Pharmacol. Ther.* 13 ,70–77.

Burri, P (1997) Structural Aspects of Prenatal and Postnatal Development and Growth of the Lung, *Lung Growth and Development*, Ed. McNoald, Marcel Dekker, Inc., New York, p. 1- 35.

Castilho SD, Barros F AA. (2000) Crescimento pós menarca. *Arq Bras Endocr Metabol* 2000;44:195-204.

CE ed, (2001) “Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use”. 4 April 2001 <http://eudract.emea.eu.int/docs/Dir2001-20_en.pdf#search=%222001%2F20%2FEC%20%22> [Acesso em 2006].

CE ed.(2002a), “Better Medicines for Children – proposed regulatory actions in paediatric medicinal products”. CE Consultation paper . Fevereiro 2002.

< http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf > [Acesso em 2004].

CE ed.(2002b), “Reflection Paper on Better Medicines for Children – proposed regulatory actions in paediatric medicinal products”. June 2002.

< <http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/june/overchild.pdf> > [Acesso em 2006].

CE ed.(2004), “Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on medicinal products for paediatric use and amending Council regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2006”. September 2004.

< http://europa.eu.int/eur-lex/en/com/pdf/2004/com2004_0599en01.pdf > [Acesso em 2006].

CE ed.(2005), Proposta alterada de Regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n.º 1768/92, a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004. Novembro 2005.
<<http://pharmacos.eudra.org/F2/Paediatrics/index.htm>> [Acesso em 2006].

CE ed.(2006a), Medicamentos para uso pediátrico. Comunicação da Comissão Europeia, relativa à posição comum do Conselho acerca do Regulamento de Medicamentos para uso pediátrico (Commission Communication regarding the Council Common Position on the paediatric regulation) Março 2006 <<http://pharmacos.eudra.org/F2/Paediatrics/index.htm>> [Acesso em 2006].

CE ed.(2006b), Resolução legislativa do Parlamento Europeu referente à posição comum adoptada pelo Conselho tendo em vista a adopção do regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n.º 1768/92, a Directiva 2001/20/CE, a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004 (15763/3/2005 – C6-0087/2006 – 2004/0217(COD)), Junho 2006

<<http://www.europarl.europa.eu/oeil/file.jsp?id=5210532>> [Acesso em 2006].

CE ed.(2006c), Commission: opinion on the EP amendments to the common position, Julho 2006 < <http://www.europarl.europa.eu/oeil/file.jsp?id=5210532>> [Acesso em 2006].

CE ed.(2006d), Regulamento (CE) N° 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n° 1768/92, a Directiva 2001/20/CE, a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n° 726/2004. 12 de Dezembro de 2006. <<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/paediatrics/index.htm>> [Acesso em 2007].

CDER ed. (1998) Guidance for Industry, "General Considerations for Pediatric Pharmacokinetic Studies for Drug and Biological Products" Washington, D.C.: Food and Drug Administration, 1998.

CDER ed.(2001a) Center for Drug Evaluation and Research. Frequently asked questions on pediatric exclusivity (505A), the pediatric "rule," and their interaction. Washington, D.C.: Food and Drug Administration, 2001. <<http://www.fda.gov/cder/pediatric/faqs.htm>> [Acesso em 2003].

CDER ed. (2001b) Guidance for Industry, "Recommendations for Complying With the Pediatric Rule" (21 CFR 314.55 (a) e 601.27 (a)), Washington, D.C.: FDA, 2001.

CDER ed.(2006) Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry - Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products, Washington, D.C.: Food and Drug Administration, February 2006. < <http://www.fda.gov/cder/guidance/5671fnl.htm>> [Acesso em 2006].

Ceci et al. (2002) Medicines for children licensed by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. *Eur J Clin Pharmacol*; 58:495-500

Chalumeau M, Tréluyer M, Salanave B, Assathiany R, Chéron G, Crocheton N, et al. (2000) Off label and unlicensed drug use among French office based pediatricians. *Arch Dis Child*; 83:502.

Chiaretti A, Wismayer DS. (1997) Salicylate intoxication using a skin ointment. *Acta Paediatr*; 86: 330-331.

Christensen ML, Helms RA, Chesney RW. (1999) Is pediatric labeling really necessary? *Pediatrics*;104(3 Pt 2):593-7.

Choonara I, Nunn AJ. (1999) Should the treatment of children be evidence-based? *Paed Perinatal Drug Therapy*, 3:2-3

Cohen SN. (1999) The pediatric Pharmacology research unit network and its role in meeting pediatric labeling needs. *Pediatrics*;104:644-5.

Connolly C. (2002) FDA to suspend a rule on child drug testing: agency says patent plan meets safety goal. *Washington Post*. March 19,:A10.

Conroy S, McIntyre J, Choonara I (1999) Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*; 80:F142-F144

Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. (2000) Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*;320:79-82.

Conroy S. (2003) Paediatric pharmacy–drug therapy. *Hospital Pharmacist.*;10:49-57.

Coté CJ, Kauffman RE, Troendle GJ, Lambert GH. (1996) Is the "therapeutic orphan" about to be adopted? *Pediatrics*;98:118-123

DHHS ed. (1994) Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Specific requirements on content and format of labeling for human prescription drugs: revision of "pediatric use" subsection in the labeling: final rule (21 C.F.R. part 201). *Fed Regist* 1994;59:64240-64240.

DHHS ed. (1998) Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Regulations requiring manufacturers to assess the safety and effectiveness of new drugs and biological products in pediatric patients; final rule. *Fed Regist* 1998;63:66632-66672.

DHHS ed. (2001) Food and Drug Administration. The pediatric exclusivity provision: January 2001 status report to Congress. Washington, D.C.: Department of Health and Human Services, 2001. <<http://www.fda.gov/cder/pediatric/reportcong01.pdf> > [Acesso em 2006].

DHHS ed. (2002a) HHS launches new pediatric drug safety initiative. Press release of the Department of Health and Human Services, Washington, D.C., April 19, 2002.

DHHS ed. (2002b), Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Obtaining timely pediatric studies of and adequate pediatric labeling for human drugs and biologics. *Fed Regist* 2002;67:20070-20072.

Diaz, J, RJ Schain, and BG Bailey (1977) Phenobarbital-Induced Brain Growth Retardation in Artificially Reared Rat Pups, *Biol Neonate*, 32:77-82.

Dietert R, Etzel R, Chen D, Halonen M, Holladay S, Jarabek A, Landreth K, Peden D, Pinkerton K, Smilowicz R, Zoetis T (2000). Workshop to identify critical windows of exposure for children's health: immune and respiratory systems work group summary. *Environmental Health Perspectives*, 108 (Suppl. 3):483-490.

Ding, X, HM Peng, and MF Coon (1992) Cytochromes P450 NMa, NMb (2G1) and LM4 (1A2) are Differentially Expressed During Development in Rabbit Olfactory Mucosa and Liver, *Mol Pharmacol*, 42(N6):1027-1032.

DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC. (2005) *Pharmacotherapy: A Pathophysiological Approach*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005.

EMA, ed. (2004) , Mandate, objectives and Rules of procedure for the CHMP Paediatric Working Party - EMA/CHMP/49154/04, 21 October 2004,

<<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/peg/4915404en.pdf>, [Acesso em 2006].

EMA ed. (2005), CHMP/CHMP/SWP/169215/2005. Guideline on the need for non-clinical testing in juvenile animals on human pharmaceuticals for paediatric population. September 2005, <<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/16921505en.pdf> > [Acesso em 2006]

EMA ed.(2006a) , EMA/17967/04 - "Medicines for Children - The European Paediatric Initiative", July 2006 < <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/peg/1796704en.pdf>> , [Acesso em 2006].

EMA ed.(2006b), CHMP/EWP/83561/05 Guideline on Clinical Trials in Small Populations, July 2006, < <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/8356105en.pdf> > [Acesso em 2006]

EMA ed. (2006c), CHMP/CHMP/EWP/147013/2004/Corr. Guideline on the role of the pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population. June 2006, < <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/14701304en.pdf> > [Acesso em 2006]

Europa ed, Factos e números essenciais sobre a Europa e os europeus, <http://europa.eu/abc/keyfigures/sizeandpopulation/index_pt.htm> , [Acesso em 2006].

Farwell, JR, YJ Lee, DG Hirtz, SI Sulzbacher, JH Ellenberg et al. (1990) Phenobarbital for Febrile Seizures - Effects on Intelligence and on Seizure Recurrence, N Engl J Med, 322:364-369.

FDMA (1997) Food and Drug Administration Modernization Act of 1997, Pub. L. 105-115, 105th Cong. (Nov. 21, 1997). < <http://www.fda.gov/cder/guidance/105-115.htm#SEC.%20111> > [Acesso em 2006].

Fonseca, NM, AB Sell, and EA Carlini (1976) Differential Behavioral Responses of Male and Female Adult Rats Treated with Five Psychotropic Drugs in the Neonatal Stage, Psychopharmacologia, 46:253-268.

Freeman JV, Cole TJ, Chinn S, Jones PRM, White EM, Preece MA. (1995) Cross sectional stature and weight reference curves for the UK, 1990. Arch Dis Child;73:17-24.

Friis-Hansen B (1983) Water distribution in the foetus and newborn infant, Acta. Paed. Scand. 305, 7 – 11.

Gad, S.C. (2001) Human pharmaceutical products. In: Gad, S.C. (Ed.), Regulatory Toxicology, second ed. Taylor & Francis, London, pp. 9–69 (Chapter 2).

Gavrilov V, Lifshitz M, Levy J, Gorodischer R. (2000) Unlicensed and off-label medication use in a general pediatrics ambulatory hospital unit in Israel. *Isr Med Assoc J* ;2:595-7.

Ginsberg G, Hattis D, Miller R, Sonawane B. (2004) Pediatric pharmacokinetic data: implications for environmental risk assessment for children. *Pediatrics*.;113(4 suppl);973-983.

Greely, GH and JS Kizer (1980) The Effects of Chronic Methylphenidate Treatment on Growth and Endocrine Function in the Developing Rat, J Pharmacol Exp Ther, 215:545-551.

Haddad S, Restieri C and Krishnan K (2001) Characterization of age-related changes in body weight and organ weights from birth to adolescence in humans. *J Tox Environ Health, Part A*, 33 64: 453-464.

Hernández M. (2000) El patrón de crecimiento humano: factores que regulan el crecimiento. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Ed. J. Argente Oliver, A. Carrascosa Lezcano, R. Gracia Bouthelier, F. Rodríguez Hierro. EDIMSA, Madrid

Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. (1998) Therapeutic misadventures with acetaminophen: Hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr*, 132: 22-27.

Hew, KW and KA Keller (2003) Postnatal Anatomical and Functional Development of the Heart: A Species Comparison, *Birth Defects Research, (part B)*, 68:309-320.

Hines R. N., D.G. McCarver (2002) The ontogeny of human drugmetabolizing enzymes: phase I oxidative enzymes, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 300, 355– 360.

Holladay, SD and R Smialowicz (2000) Development of the Murine and Human Immune System: Different Effects of Immunotoxicants Depend on Time of Exposure, *Environ Health Perspect*, 108:463-473.

Horen B et. al. (2002) Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric patients. *British J. Clin. Pharmacology*;54 : 665-670

ICH S5 (R2) (1994) -Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products & Toxicity to Male Fertility, CPMP/ICH/386/95 - Note for guidance on the detection of toxicity to reproduction for medicinal products & toxicity to male fertility, March 1994, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/038695en.pdf>, [Acesso em 2006]

ICH E11 (2001) ICH Topic E 11 - CPMP/ICH/2711/99 - Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population, January 2001, EMEA ed.,
<<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/271199en.pdf>>, [Acesso em 2006].

ICH M3 (2000) CPMP/ICH/286/95 – ICH Topic M3 R1 – Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals, November 2000, EMEA ed.,
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/028695en.pdf>>, [Acesso em 2006].

Ikonomidou, C, F Bosch, M Miksa, P Bittigau, J Vockler, K Dikranian et al. (1999) Blockade of NMDA Receptors and Apoptotic Neurodegeneration in the Developing Brain, *Science*, 283:70-74.

Imaoka, S, S Fujita, and Y Funae (1991) Age Dependent Expression of Cytochrome P450s in Rat Liver, *Biochem Biophys Acta*, 1097(N3):187-192.

Impicciatore, P, Choonara I. (1999) Status of new medicines approved by the EMEA regarding pediatric use, *Br J Clin Pharmacol*, 48:15-18.

Jong GW, Vulto AG, Hoog M et al. (2000) Unapproved and off-label use of drugs in a children's hospital (to the editor). *NEJM*;343 (15):1125.

Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJM, Tibboel D, van den Anker JN. (2001a) A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch Children's Hospital. *Pediatrics*;108:1089-93.

Jong GW, Van den Anker J, Choonara I. (2001b) FDAMA's written request list: medicines for children. *Lancet* 2001;357:398

Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MCJM, van den Anker JN, Stricker BHC. (2002) Unlicensed and off label prescription of drugs to children: population based cohort study. *BMJ* 2002;324:1313-1314.

Katzung B. (2001) "Basic & Clinical Pharmacology", McGrawHill Ed., 8th Ed

Kauchal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. (2001) Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*;285:2114-20.

Kauffman RE. (1998) Drug safety, testing, and availability for children. *Child Legal Rights J.*;18(2):27-34.

Kearns, LK and MD Reed (1989) Clinical Pharmacokinetics in Infants and Children. A Reappraisal, Clin Pharmacokin, 17(supp 1):29-67.

Kearns GL, Leeder JS, Wasserman GS. (2000) Acetaminophen intoxication during treatment: What you do not know can hurt you. Clin Pediatr (Phila); 39: 133-144

Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. (2003) Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*;349:1157-1167.

Kimble MA, Young LY. (1992) *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*. 5th ed. Vancouver, WA: Lippincott Williams & Wilkins

Kimmel, CA and J Buelke-Sam (1994) Target Organ Toxicology Series, Ed. Taylor and Frances, Raven Press.

Kuhn MM. Intravenous Therapy. (1998) In Kuhn MM. Pharmacotherapeutics: a nursing process approach. 4^a ed. Philadelphia: F A Davis. p. 1033-50.

Lacroix D. , M. Sonnier, A. Moncion, G. Cheron, T. Cresteil (1997) Expression of CYP3A in the human liver. Evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth, Eur. J. Biochem. 247.625– 634.

Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. (1998) Incidence of adverse drug reactions in hospitalised patients : A metaanalysis of prospective studies. *JAMA*; 279(15):1200-1205

Leeder, JS and GL Kearns (1997) Pharmacogenetics in Pediatrics: Implications for Practice, New Frontiers in Pediatric Drug Therapy, Pediatric Clinics of North America, 44(1):55-77.

Mares, P, H Kubova, and SJ Czuczwar (1994) Aminophylline Exhibits Convulsant Action in Rats During Ontogenesis, Brain Development, 16(4):296-300.

Marty, MS, R Chapin, L Parks, and B Thorsrud (2003) Development and Maturation of the Male Reproductive System, *Birth Defects Research*, (part B), 68:125-136.

McCarver D. G., R.N. Hines (2002) The ontogeny of human drug metabolizing enzymes: phase II conjugation enzymes and regulatory mechanisms, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 300. 361– 366.

McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. (2000) Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child*;83:498-501.

Meiners MMMA, Bergsten-Mendes G. (2001) Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? *Rev Assoc Med Bras*; 47:332-7.

Merkus PJFM et al. (1996) Human Lung Growth: A Review, *Pediatric Pulmonol*, 21:383-397.

Mitchell AL. (2001) Challenges in pediatric pharmacotherapy: minimizing medication errors. *Medscape Pharmacists*. 2001;2. <www.medscape.com/viewarticle/421220> [Acesso em 2006]

Miyawaki, T, N Moriya, T Nagaoki, and N Taniguchi (1981) Maturation of B-Cell Differentiation Ability and T-Cell Regulatory Function in Infancy and Childhood, *Immunol Rev*, 57:61-87.

Nahata MC (1997) Licensing of medicines for children in the USA. *Paediatr Perinat Drug Ther*

Nahata MC. (1999a) Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics* ;104:Suppl:607-609.

Nahata MC. (1999b) Pediatric drug formulations: challenges and potentials solutions. *Ann Pharmacother*, 33:247-9.

Newman C, Hull D (1997) Comment: regulations for pediatric labeling of prescription drugs [letter; comment]. *Ann Pharmacother*, 31:1092-1093

Oliveira GG. (1994) As reações adversas medicamentosas (RAM): o risco terapêutico. *A Folha Médica*;109(1):47-50.

PREA (2003) Pediatric Research Equity Act, Pub. L., 108th Cong. (Jan. 7, 2003). <<http://www.fda.gov/cder/pediatric/S-650-PREA.pdf>> [Acesso em 2006].

Peng, HM, TD Porter, XX Ding, and MJ Coon (1991) Differences in the Developmental Expression of Rabbit Cytochromes P450 2E1 and 2E2, *Mol Pharmacol*, 40(N1):58-62.

Pina LM. (1997) Center IDs top 10 drugs used off-label in out-patient setting. *News along the Pike*. January 17,6-7. (Rockville, Md.: FDA Center for Drug Evaluation and Research.)

Pineau, T, M Daujat, L Pichard, F Girard, J Angevain et al. (1991) Developmental Expression of Rabbit Cytochrome P450 CYP1A1, CYP1A2, CYP3A6 Genes, Effect of Weaning and Rifampicin, *Cur J Biochem*, 197(N1):145-153.

Pizzi, WJ, EC Rode, and JE Barnhart (1987) Differential Effects of Methylphenidate on the Growth of Neonatal and Adolescent Rats, *Neurotox Teratol*, 9:107-111.

Pons G., E. Rey, O. Carrier, M.O. Richard, C. Moran, J. Badoual, G. Olive (1989) Maturation of AFMU excretion in infants, *Fundam. Clin. Pharmacol.* 3, 589– 595.

Puig M (1996) Body composition and growth. In *Nutrition in Pediatrics*, ed. 2, edited by WA Walker and JB Watkins. Hamilton, Ontario, BC Decker

Radde, I.C. (1985) Mechanisms of drug absorption and their development. In: McLeod, S.M., Radde, I.C. (Eds.), *Textbook of Pediatric Clinical Pharmacology*. PSG Publishing Co Inc, Littleton, pp. 17–43.

Rakhmanina N, van den Anker J. (2006) Pharmacological research in pediatrics: From neonates to adolescents. *Advance Drug Delivery Reviews*, 58 4-14

Rice, D and S Barone Jr. (2000) Critical Periods of Vulnerability for the Developing Nervous System: Evidence from Humans and Animal Models, *Environ Health Persp*, 108(Suppl. 3) 511-533.

Riley CH, Novak KK, Lenzini SW. (2005) *Drug Facts and Comparisons*. St. Louis, MI: Wolters Kluwer Health, Inc

Ritshchel, W.A. (1992) *Handbook of Basic Pharmacokinetics. Drug dosage in children*. Drug Intelligence Pub, 4th Ed.

Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. (2003) Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies. *JAMA*, 290(7):905-11.

Rodriguez W, Roberts R, Murphy D. (2001) Adverse drug events in children: the US food and drug administration perspective. *Cur Ther Res*; 62: 711-23.

Rosato J. (2000) The ethics of clinical trials: a child's view. *J Law Med Ethics*; 28:362-378.

Scheuplein, R., Charnley, G., Dourson, M. (2002) Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity. I. Biological basis. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 35, 429–447.

Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LTW. (2002) Unlicensed and off label drug use by children in the community: cross sectional study. *BMJ*; 324:1312-1313.

Selevan SG & Kimmel CA, Mendola P (2000). Identifying 1 critical windows of exposure for children's health. *Environ. Health Perspect.* 108:451-455.

Shirkey H (1968) Therapeutic orphans. *J Pediatr*, 72:119-120

Sidhu, RS, MR Del Bigio, UI Tuor, and SS Seshia (1997) Low-Dose Vigabatrin (gamma-vinyl GABA)-Induced Damage in the Immature Rat Brain, *Exp Neurol*, 144:400-405.

Silva Lima, B. (2003) Juvenile animals in safety testing: The European regulatory perspective. *Reprod. Toxicol.* 17, 476–477.

Skaer TL. (1991) Dosing considerations in the pediatric patient. *Clin Ther.*;13:526-544.

Skovranek, J, B Ostadal, V Pelouch, and J Prochazka (1986) Ontogenetic Differences in Cardiac Sensitivity to Verapamil in Rats, *Pediatric Cardiol*, 7:25-29.

Sonnier M., T. Cresteil (1998) Delayed ontogenesis of CYP1A2 in the human liver, *Eur. J. Biochem.* 251 893–898.

Stahlmann, R, I Chahoud, R Thiel, S Klug, and C Forster (1997) The Developmental Toxicity of Three Antimicrobial Agents Observed Only in Nonroutine Animal Studies, *Reprod Toxicol*, 11:1-7.

Steinbrook R. (2002) Testing medications in children. *New Engl J Med*;347:1462-70

TMBF (2001) *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*, Porto Ed, 4ª Edição, Junho 2001.

Towfighi (1980) *Experimental and Clinical Neurotoxicology*, Spencer and Scaumburg, Eds., pp. 440-455, Williams and Williams, Baltimore.

Treluyer J. , E. Jacqz-Aigrain, F. Alvarez, T. Cresteil (1991) Expression of CYP2D6 in developing human liver, *Eur. J. Biochem.* 202, 583– 588.

Tschanz, SA and PH Burri (1997) Postnatal Lung Development and Its Impairment by Glucocorticoids, *Pediat Pulmonol*, Supp 16:247-249.

Tsutsumi, S., Hamada, Y., Kato, M., Kumazawa, T., Yokoyama, A., Numa, T., Endo, Y., Ban, Y., Morita, T. (2002). Practical use of ICH guideline for special toxicological studies—studies in juvenile animals for reproduction and developmental toxicity. *J. Toxicol. Sci.* 27 (4), 360.

Turner S, Gill A, Nunn T, Hewitt B, Choonara I (1996) Use of "off-label" and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit [letter]. *Lancet*; 347:549-550

Turner S. Nunn AJ, Choonara I. (1997) Unlicensed drug use in children in the U.K. *Paed Perinatal Drug Therapy* ; 1:152-55

Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. (1998) Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ*;316:343-5.

Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. (1999) Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr*;88:965-8.

USDDC ed. (2000) Association of American Physicians & Surgeons, Inc., Competitive Enterprise Institute, and Consumer Alert v. Food and Drug Administration and Department of Health and Human Services, civil action 00-02898 (U.S. D.D.C., filed Dec. 4, 2000).

USEPA (2002). A Review of the Reference Dose and Reference Concentration Processes. Risk 19 Assessment Forum, Washington, DC, EPA/630/P-02/002F

Vorhees, CV, KG Ahrens, KD Acuff-Smith, MA Schilling, and JE Fisher (1994) Methamphetamine Exposure During Early Postnatal Development in Rats: I. Acoustic Startle Augmentation and Spatial Learning Deficits, *Psychopharmacol*, 114:392-401.

Walthall, K, GD Cappon, ME Hurtt, and T Zoetis (2005) Postnatal Development of the Gastrointestinal System: A Species Comparison, *Birth Defects Research*, (part B), 74:132-156.

Waxman, DJ, JJ Morrissey, and GA Le Balnc(1989) Female Predominant Rat Hepatic P450 Forms (IIE1) and 3(IIA1) Are Under Hormonal Regulatory Controls Distinct from Those of Sex Specific P450 Forms, *Endocrinology*, 270(N2):458-471.

Wegerer, V, GH Moll, M Bagli, A Rothenberger, E Ruther, G Huether (1999) Persistently Increased Density of Serotonin Transporters in the Frontal Cortex of Rats Treated with Fluoxetine During Early Juvenile Life, *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 9:13-24.

Wilson JT. (1999) An update on the therapeutic orphan. *Pediatrics*;104:Suppl:585-590.

Wood, SL, BK Beyer, GD Cappon (2004) Species Comparison of Postnatal CNS Development: Functional Measures, *Birth Defects Research* (in press).

Yokoyama, H, K Onodera, T Yagi, and K Iinuma (1997) Therapeutic Doses of Theophylline Exert Proconvulsant Effects in Developing Mice, *Brain Dev*, 19:403-407.

Zoetis, T and I Walls (2003) Principles and Practices for Direct Dosing of Pre-Weaning Mammals in Toxicity Testing and Research, ILSI press, Washington DC, p.11 and p.13.

Zoetis, T, MS Tassinari, C Bagi, K Walthall, and ME Hurtt (2003) Species Comparison of Postnatal Bone Growth and Development, *Birth Defects Research*, (part B), 68:86-110.

Zoetis, T and ME Hurtt, (2003a), Species Comparison of Anatomical and Functional Renal Development, *Birth Defects Research*, (part B), 68:111-120.

Zoetis, T and ME Hurtt, (2003b), Species Comparison of Lung Development, *Birth Defects Research*, (part B), 68:121-124.

Zwart, L.L. de et al. (2004) Role of biokinetics in risk assessment of drugs and chemicals in children. *Reg Tox Pharm*, 39, 282-309

ANEXOS

Tabela relativa à Distribuição dos medicamentos totais (Total) e com informação em pediatria (Inf Ped) por código ATC representativo da área terapêutica (Figura 7.2)

Código ATC	Nº medicamentos com informação em pediatria (Inf Ped)	Nº Total de medicamentos (Total)
A	11	27
B	8	22
C	2	8
D	1	3
G	0	15
H	1	6
J	32	44
L	9	49
M	0	10
N	1	19
R	3	3
S	2	5
V	2	15
Totais	72	226

Tabela relativa à Evolução anual da aprovação de medicamentos, em função da indicação terapêutica pediátrica (n=40) ou potencial utilização em pediatria (n=32) (Figura 7.3)

Ano aprovação	Total Medicamentos	Medicamentos com Indicação Pediátrica (Ind Ped)	Medicamentos com potencial Utilização Pediátrica (Util Ped)
1995	3	0	0
1996	16	5	2
1997	13	2	3
1998	21	3	3
1999	23	5	5
2000	26	7	2
2001	33	8	5
2002	25	3	4
2003	15	1	3
2004	31	3	5
2005	20	3	0
Totais	226	40	32

Tabela relativa à Distribuição dos medicamentos com ensaios em animais jovens (EAJ) por código ATC representativo da área terapêutica (Figura 7.7)

Código ATC	Nº medicamentos com informação em pediatria (Inf Ped)	Nº medicamentos com ensaios em animais jovens (EAJ)
A	11	4
B	8	0
C	2	1
D	1	0
G	0	0
H	1	2
J	32	9
L	9	1
M	0	1
N	1	3
R	3	1
S	2	0
V	2	0
Totais	72	22